



PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/148431>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

2992

PERITONEUMVLOEISTOF

BIOCHEMISCHE VERANDERINGEN
TIJDENS DE MENSTRUELE CYCLUS



P.X.J.M. BOUCKAERT

PERITONEUMVLOEISTOF

biochemische veranderingen tijdens de menstruele cyclus
(with a summary in English)

PERITONEUMVLOEISTOF

biochemische veranderingen tijdens de menstruele cyclus
(with a summary in English)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS PROF. DR. J.H.G.I. GIESBERS,
VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
OP VRIJDAG 15 JUNI DES NAMIDDAGS TE 2.00 UUR PRECIES
DOOR

PETRUS XAVERIUS JOHANNUS MARIE BOUCKAERT
geboren te Maastricht

1984

Druk: Schrijen-Lippertz bv, Voerendaal

PROMOTOR: PROF. DR. R. ROLLAND

COREFERENTEN: DR. L.A. SCHELLEKENS
DR. C.M.G. THOMAS

*Aan Lian
Tom en
Paul*

We see only what we look for - we look for only what we know.

Jaroslav F. Hulka

(Laparoscopy and Culdoscopy. In: Current
Therapy of Infertility, 1982-1983.

Eds: C.R. Garcia, L. Mastroianni, R.D.,
R.D. Amelar, L. Dubin; B.C. Decker Inc.,
Trenton, New Jersey; The C.V. Mosby
Company, St. Louis, Toronto, London.)

Woord vooraf

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek vond plaats in de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het De Weverziekenhuis te Heerlen (Dr. L.A. Schellekens; Dr. J.M.H. Ubachs; Dr. J.E.G.M. Stoot; Drs. J.A. Zandvoort), terwijl een gedeelte van het onderzoekmateriaal afkomstig was uit de St. Elisabethkliniek te Heerlen (Dr. F.J.M.E. Roumen; Dr. R.J.J. Omers).

Allen, die bij het tot stand komen van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest, ben ik zeer erkentelijk. Speciaal wil ik noemen:

- De vrouwen die belangeloos en enthousiast hebben deelgenomen aan het onderzoek.
- Prof. Dr. R. Rolland onder wiens uiteindelijke supervisie het onderzoek werd uitgevoerd.
- Dr. L.A. Schellekens voor zijn volledig vertrouwen in het onderzoek en zijn niet aflatende steun.
- Dr. C.M.G. Thomas die verantwoordelijk was voor de prostaglandinebepalingen (Laboratorium van het Instituut voor Obstetrie en Gynaecologie, St. Radboud Ziekenhuis Nijmegen, hoofd: Drs. P.C.W. Houx) en de vele correcties aanbracht in diverse versies van het manuscript.
- Dr. J.L.H. Evers die een essentiële inbreng had bij de eerste opzet van het manuscript. Zijn nimmer aflatende steun en interesse dwingt bewondering af.
- Dr. F.J.M.E. Roumen die op zorgvuldige wijze zorg droeg voor de verzameling van het onderzoekmateriaal in de St. Elisabethkliniek te Heerlen.
- De medewerkers van de operatiekamers van het De Weverziekenhuis (hoofd: dhr. P.M.E. Frissen) en de St. Elisabethkliniek voor hun systematische hulpverlening bij het verzamelen van peritoneumvloeistofmonsters.
- De staf van het laboratorium voor Klinische Chemie die, met uitzondering van de prostaglandinebepalingen, verantwoordelijk was voor alle laboratoriumbepalingen. Met name noem ik:
Prof. Dr. P.J. Brombacher; hij bood mij de unieke gelegenheid een stageperiode van een half jaar door te brengen in het Laboratorium voor Klinische Chemie van het De Weverziekenhuis. Hij bracht meerdere kritische aantekeningen aan in het manuscript.
Dr. J.W.J. van Wersch (Laboratorium voor Haematologie); hij was nauw betrokken bij de eerste aanzet van het onderzoek. Zijn lessen in de Klinische Haematologie heb ik als een belangrijke stimulans voor verder onderzoek ervaren.
Dr. A.H.J. Gijzen en dhr. H.H.P. Janssens onder wiens verantwoordelijkheid de vele hormoonbepalingen verricht werden. Zij boden een belangrijke hulp bij het schrijven van hoofdstuk 3. Hun persoonlijke inzet maakte het mogelijk het proefschrift in deze vorm uit te geven.
Mej. S.H.C.M. Deckers die de verschillende eiwitbepalingen uitvoerde.
- Dr. H.J. Hoogland verleende hulp bij de technische totstandkoming van het proefschrift.
- Mej. M.P.G.L. Gordijn, Mevr. M.J.W. de Boer-Putters en in het bijzonder Mej. E.J.M.

- van der Poel die het manuscript op uiterst zorgvuldige wijze hebben uitgetypt.
- Mej. A.M.G.M. Gerritsen die de literatuurlijst corrigeerde.
 - De staf van de capaciteitsgroep Obstetrie en Gynaecologie van de Rijksuniversiteit Limburg (hoofd: Prof. Dr. J. de Haan) die belangeloos de tekstverwerkende apparatuur ter beschikking stelde en steeds ruime interesse toonde voor de vorderingen in het onderzoek.
 - Dhr. R.H.A. Van de Bergh die het totale pakket van illustraties verzorgde.
 - De Directie en de Medische Staf van het De Weverziekenhuis te Heerlen voor de geboden steun.
 - De Firma Imphos B.V. en Clinical Assay die het onderzoek financieel ondersteunden.

Een aparte plaats in dit voorwoord verdient mijn vrouw Lian. Ofschoon zij op basis van onze relatie geen enkel belang hecht aan enig geschreven dankwoord, wil ik toch deze gelegenheid aangrijpen één aspect van de belangrijke rol die zij vervuld heeft in de totstandkoming van dit proefschrift nader te omschrijven. Zij verzamelde gedurende een periode van 365 dagen ongeveer 800 bloedmonsters bij de patiënten aan huis waarbij, zij in de regio Zuid- en Midden-Limburg een afstand van 10.335 kilometers aflegde. Het is volledig aan haar te danken dat het aantal drop outs beperkt is gebleven tot één. Verder typte zij de eerste drie hoofdstukken van dit proefschrift in een eerste versie uit. Haar belangrijkste bijdragen wil ik in het kader van dit voorwoord niet nader toelichten.

Inhoudsopgave

Hoofdstuk 1

	pag
Inleiding	1

Hoofdstuk 2

Literatuuroverzicht		3
2 1	De secretie en absorptie van peritoneumvloeistof gedurende de menstruele cyclus	3
2 1 1	Het peritoneumvloeistofvolume in het verloop van de menstruele cyclus	3
2 1 2	Theoretische beschouwing	4
2 2	Hormonale steroïden, glycoproteïnen en polypeptiden in de peritoneumvloeistof	8
2 2 1	17β-Oestradiol (E ₂) in de peritoneumvloeistof	8
2 2 2	Progesteron (P) in de peritoneumvloeistof	9
2 2 3	Androgenen, glycoproteïnen en polypeptiden in de peritoneumvloeistof	10
2 2 4	Theoretische beschouwing	10
2 3	Het voorkomen van prostaglandinen in de tractus genitalis en de peritoneumvloeistof bij de vrouw	15
2 4	Niet-hormonale eiwitten in de peritoneumvloeistof	19
2 5	Het haemoglobine en de haematocellulaire bestanddelen in de peritoneumvloeistof	21

Hoofdstuk 3

Materiaal en toegepaste methoden bij het experimentele onderzoek		23
3 1	Het onderzoekbestand	23
3 2	Het verzamelen van de monsters	25
3 2 1	Het onderzoekschema	25
3 2 2	De bloedmonsters	25
3 2 3	De peritoneumvloeistofmonsters	26
3 2 3 1	De laparoscopie	26
3 2 3 2	Aspiratie en verwerking van de peritoneumvloeistof	27
3 3	Hormoonbepalingen	27
3 3 1	Follikel Stimulerend Hormoon (FSH)	27
3 3 2	Luteïniserend Hormoon (LH)	28
3 3 3	Prolactine (PRL)	28
3 3 4	17β-Oestradiol (E ₂)	29
3 3 5	Progesteron (P)	29
3 3 6	Matrixeffecten	30

3 4	De prostaglandinenbepalingen PGE ₂ , PGF _{2α} , 6-keto-PGF _{1α} en TxB ₂	30
3 5	Niet-hormonale eiwitbepalingen	31
3 5 1	De totale eiwitconcentratie in serum en peritoneumvloeistof	31
3 5 2	Eiwitten in serum en peritoneumvloeistof na electroforetische scheiding	32
3 5 3	Eiwitten in de peritoneumvloeistof na scheiding door middel van radiale-immunodiffusie	32
3 6	Haematologische bepalingen in de peritoneumvloeistof	33
3 6 1	Bloedceltelling in de peritoneumvloeistof	33
3 6 2	Differentiatie van het witte bloedcelbeeld in de peritoneumvloeistof	33
3 6 3	Haemoglobineconcentratie in de peritoneumvloeistof	33
3 7	Statistische methoden	33

Hoofdstuk 4

	Het verloop van de hormonale en niet-hormonale parameters in het serum en de bevindingen bij de laparoscopische inspectie van de genitalia interna	35
4 1	De menstruele cyclus	35
4 2	Het cyclisch verloop van de hormonale parameters in het serum	36
4 3	De concentraties van de niet-hormonale eiwitten in het serum tijdens het verloop van de cyclus	40
4 4	Laparoscopische beoordeling van de genitalia interna	40
4 5	Discussie	43

Hoofdstuk 5

	Veranderingen in de peritoneumvloeistofsamenstelling tijdens de onderzochte periode van de menstruele cyclus	49
5 1	Inleiding	49
5 2	Het onderzoekbestand	49
5 3	Het peritoneumvloeistofvolume	50
5 4	De hormonale steroïden in de peritoneumvloeistof	52
5 5	De glycoproteïnen en polypeptiden in de peritoneumvloeistof	54
5 6	De prostaglandinen en hun metabolieten in de peritoneumvloeistof	56
5 7	De niet-hormonale eiwitten in de peritoneumvloeistof	59
5 8	Het haemoglobine en de haematocellulaire bestanddelen in de peritoneumvloeistof	69

Hoofdstuk 6

De verhouding tussen de peritoneumvloeistof- en serumwaarden van de diverse parameters gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus		71
6.1	Inleiding	71
6.2	Het onderzoekbestand	72
6.3	De peritoneumvloeistof-serumratio voor de concentraties van de niet-hormonale eiwitten	72
6.4	De peritoneumvloeistof-serumratio voor de concentraties van de hormonale steroïden	77
6.5	De peritoneumvloeistof-serumratio voor de concentraties van de glycoproteïnen en polypeptiden	81

Hoofdstuk 7

Discussie betreffende de parameters in de peritoneumvloeistof, hun onderlinge relaties en hun relaties tot de serumparameters		85
7.1	Inleiding	85
7.2	De oorsprong van de peritoneumvloeistof	86
7.3	Hormonale steroïden	93
7.3.1	17 β -Oestradiol (E ₂)	93
7.3.2	Progesteron (P)	95
7.3.3	Enkele beschouwingen omtrent het LUF-syndroom	97
7.4	Glycoproteïnen en polypeptiden	98
7.5	Prostaglandinen en hun metabolieten	99
7.6	Haemoglobine en haematocellulaire bestanddelen	101
Lijst van gebruikte afkortingen		105
Samenvatting		107
Summary		111
Literatuur		115
Appendices		137
Curriculum vitae		154

Hoofdstuk 1

Inleiding

Het proces van de menselijke voortplanting is in de laatste decennia onderwerp van diepgaande studie geweest, waarbij van gynaecologische zijde met name veel aandacht is besteed aan de ovariumfunctie, de tubafunctie en aan de functie van de cervix uteri

De peritoneumvloeistof en zijn relatie tot de ovariumfunctie is voor het eerst beschreven door Novak (1922) Na enkele incidentele mededelingen over dit onderwerp (BISSELL, 1932, DOYLE, 1951) is het de publicatie van Maathuis e m (1978) geweest, die een toenemende belangstelling hiervoor initieerde

Het beschikbaar komen van de laparoscopie als routinematig toepasbare onderzoekstechniek opende destijds de weg tot het onderzoek van de peritoneumvloeistof bij een fysiologische onderzoeksgroep die zijn fertiliteit bewezen had

Bestudering van de literatuur maakt duidelijk dat het aantal gedetailleerde studies betreffende fysiologische veranderingen in de peritoneumvloeistof gedurende de menstruele cyclus gering is (MAATHUIS e m , 1978, KONINCKX e m , 1980c, DONNEZ e m , 1982, ZORN e m , 1982, CRAIN en LUCIANO, 1983)

Het is opvallend dat in nagenoeg alle studies gebruik wordt gemaakt van meer dan een parameter om tot een cyclusedatering te komen (MAATHUIS e m , 1978, KONINCKX e m , 1980c, DONNEZ e m , 1982, CRAIN en LUCIANO, 1983) Verder zijn de onderzoeken vaak uitgevoerd bij kleine groepen patienten en is de cyclus in een relatief gering aantal fasen verdeeld, zodat het aantal dagen per fase relatief groot is (MAATHUIS e m , 1978, CRAIN en LUCIANO, 1983) Soms lag het accent van het onderzoek vooral bij een pathologische groep, waarbij het onderzoek van de fysiologische groep alleen als referentie diende (CRAIN en LUCIANO 1983) In het eigen onderzoek zal worden getracht om de fysiologische veranderingen in de peritoneumvloeistof te bestuderen gedurende de periode van plus minus één week voor tot één week na de LH-piek, waarbij als referentiepunt in de cyclus alleen het moment van de LH-piek zal worden gehanteerd Aandacht zal besteed worden aan de veranderingen in de peritoneumvloeistof voor wat betreft het volume, de eiwitsamenstelling en het voorkomen van enkele ovariele steroïden, hypofysaire glycoproteïnen en polypeptiden, prostaglandinen en prostaglandinemetabolieten, het haemoglobine en de haematocellulaire bestanddelen

Uiteraard kunnen uit de bevindingen bij dit "fysiologisch" bestand geen conclusies worden getrokken aangaande pathologische situaties Deze bevindingen kunnen leiden tot meer inzicht in de fysiologische intra-abdominale processen rond de menselijke voortplanting gedurende de menstruele cyclus en bovendien dienen als referentiekader bij de bestudering van pathologische processen

Hoofdstuk 2

Literatuuroverzicht

2.1 De secretie en absorptie van de peritoneumvloeistof gedurende de menstruele cyclus

2.1.1 Het peritoneumvloeistofvolume in het verloop van de menstruele cyclus

In 1922 publiceerde Novak een klinische studie, waarin hij de fysiologische aanwezigheid beschreef van een vrije hoeveelheid vloeistof in de excavatio recto-uterina (cavum Douglasi). Het betrof een groep van 33 vrouwen, welke hij onderzocht tijdens een laparotomie. Hij vond een duidelijke relatie tussen de aanwezigheid van een vers corpus luteum en het voorkomen van vrij vocht in de buikholte. Bij mannen was geen vrij vocht in de buikholte aantoonbaar. Deze bevindingen zijn 10 jaar later bevestigd in een onderzoek van Bissell (1932), waarbij tijdens 37 laparotomieën hoeveelheden van 2 tot 57 ml peritoneumvloeistof werden geaspireerd. De eerste dagen na de ovulatie was de gemeten hoeveelheid maximaal. Sindsdien zijn er verscheidene studies verschenen die de cyclische veranderingen van de hoeveelheid peritoneumvloeistof bevestigden (DOYLE, 1951, MAATHUIS e m, 1973, MAATHUIS e m, 1978, KONINCKX e m, 1980a, KONINCKX e m, 1980b, KONINCKX e m, 1980d, DRAKE e m, 1980, DONNEZ e m, 1982, CRAIN en LUCIANO, 1983, DONNEZ e m, 1983). Maathuis (1977) en Maathuis e m (1978) verrichtten het eerste systematische onderzoek. Zij onderzochten een groep van 55 normaal menstruerende vrouwen. De menstruele cyclus werd in zeven fasen verdeeld op basis van de histologie van het endometrium, aangevuld met de gegevens van de 17β -oestradiol- en progesteronconcentratie in het serum en het morfologisch aspect van de ovaria tijdens de laparoscopie. De mediaanwaarde voor peritoneumvloeistofvolume steeg van 0,8 ml vroeg in de proliferatiefase tot 7,1 ml laat in de proliferatiefase. Na de ovulatie vond een belangrijke toename plaats tot 18,7 ml, gevolgd door een daling in de tweede helft van de secretiefase tot 5,4 ml. Een kleine groep gebruiksters van orale anticonceptiva ($n=6$) vertoonde een geringe, niet cyclisch gebonden hoeveelheid vrij vocht in de buikholte. Het volume was gelijk aan de geaspireerde hoeveelheid bij vrouwen vroeg in de proliferatiefase met een normale menstruele cyclus. De bevindingen van Maathuis e m (1978) zijn in latere studies bevestigd (KONINCKX e m, 1979, KONINCKX e m, 1980a, DONNEZ e m, 1982, CRAIN en LUCIANO, 1983). Koninckx e m (1979, 1980a) en Donnez e m (1982, 1983) vonden een stijging van het volume tijdens de proliferatiefase met een maximum vroeg in de secretiefase. Het volume bleef gelijk tot 10 dagen na de ovulatie, gevolgd door een daling in de tweede helft van de secretiefase. Een afname van het peritoneumvloeistofvolume op het einde van de cyclus kon in een latere studie niet worden bevestigd (CRAIN en LUCIANO, 1983).

Theoretische beschouwing

Theoretisch kan de peritoneumvloeistof op verschillende wijzen ontstaan, namelijk door een bijdrage van secretieproducten uit uterus en tubae, door exsudatie vanuit de peritoneum- en ovariumcapillairen of vanuit de preovulatoire follikelholte en door een directe bijdrage van follikelvloeistof ten gevolge van het barsten van de follikel op het moment van de ovulatie (zie figuur 2.1.2). Ofschoon het bekend is dat bepaalde in de uterus aanwezige componenten zoals endometriumcellen (KONINCKX e.m., 1980d), macrofagen (HALME e.m., 1982), spermatozoa (ASCH, 1976; ASCH, 1978; TEMPLETON en MORTIMER, 1980; HAFEZ e.m., 1982) en inerte partikels (DE BOER, 1972; HAFEZ e.m., 1982) teruggevonden kunnen worden in de buikholte, is het volstrekt onduidelijk of en in welke mate een transport plaatsvindt van uterussecretie via de tuba naar de buikholte (MAATHUIS e.m., 1978). Vrouwen met een congenitale afwezigheid van de uterus, maar met aanwezige tubae en ovaria, vertoonden geen verschil in het volume peritoneumvloeistof ten opzichte van een groep vrouwen met normale genitalia interna (KONINCKX e.m., 1980a). Uitgebreide kwantitatieve studies zijn verricht naar het tubasecreet bij verschillende diersoorten, zoals het konijn (HOLMDAHL en MASTROIANNI, 1965), het schaap (IRITANI e.m., 1969), het varken (IRITANI, 1974) en de aap (MASTROIANNI e.m., 1961b; WU e.m., 1977). Bij de mens is het aantal kwantitatieve analyses beperkt gebleven. De gesecerneerde hoeveelheid wisselt per individu en per cyclusdag met een gemiddelde van 1 à 2 ml per 24 uur. De maximale secretie treedt op rond de ovulatie (LIPPES e.m., 1972; SHAMS e.m., 1977). De produktie van tubasecreet staat onder de stimulerende invloed van oestrogenen (MASTROIANNI, 1961a). De bijdrage van het tubasecreet aan het totale volume peritoneumvloeistof is waarschijnlijk gering, gezien de totale produktie van tubasecreet per 24 uur (MAATHUIS, 1977; MAATHUIS e.m., 1978). Een ander argument hiervoor is dat bij patiënten met congenitaal afwezige of distaal afgesloten tubae geen verschil is gevonden in de hoeveelheid peritoneumvloeistof, vergeleken met een controlegroep (KONINCKX e.m., 1980a; HALME e.m., 1982). Het verschil in de samenstelling van peritoneumvloeistof (KONINCKX e.m., 1979; KONINCKX e.m., 1980c) en tubasecreet (LIPPES e.m., 1972; WU e.m., 1977) voor wat betreft de concentraties van mineralen en steroïden, pleit eveneens tegen de hypothese dat peritoneumvloeistof hoofdzakelijk gevormd wordt door bijdragen van tubasecreet. Het peritoneum heeft zowel een grote secernerende als absorberende capaciteit, afhankelijk van de hydrostatische en colloïdosmotische drukken aan weerszijden van het mesotheliummembraan. De uitwisseling van kleinmoleculaire stoffen vindt gemakkelijker plaats dan van grootmoleculaire stoffen zoals eiwitten (McKEE e.m., 1950; PRENTICE e.m., 1952; SHEAR e.m., 1965; NOLPH e.m., 1979; DAUGIRDAS e.m., 1980). Onder fysiologische omstandigheden zal steeds een evenwicht bestaan tussen peritoneumvloeistof en serum. Dit is het gevolg van een constante in- en uitstroom van water en de daarin opgeloste stoffen. Onder normale omstandigheden is een dunne film vocht aanwezig, verspreid over het hele peritoneum. Deze wordt niet opgenomen in bloed of lymfebaan door de lage hydrostatische en colloïdosmotische druk (LUTTWAK e.m., 1975). Slechts door een verstoring van dit subtiele evenwicht kan accumulatie van vrij vocht in de buikholte plaatsvinden.

Gelet op de geringe hoeveelheid vrij vocht in de buikholte van zowel vrouwen zonder functionerend ovariumweefsel als van mannen (MAATHUIS, 1977; MAATHUIS e.m., 1978; KONINCKX e.m., 1980a; DONNEZ e.m., 1982) lijkt het logisch een hormonale beïnvloeding van de vaatwandpermeabiliteit ten aanzien van de submesotheliaal gelegen

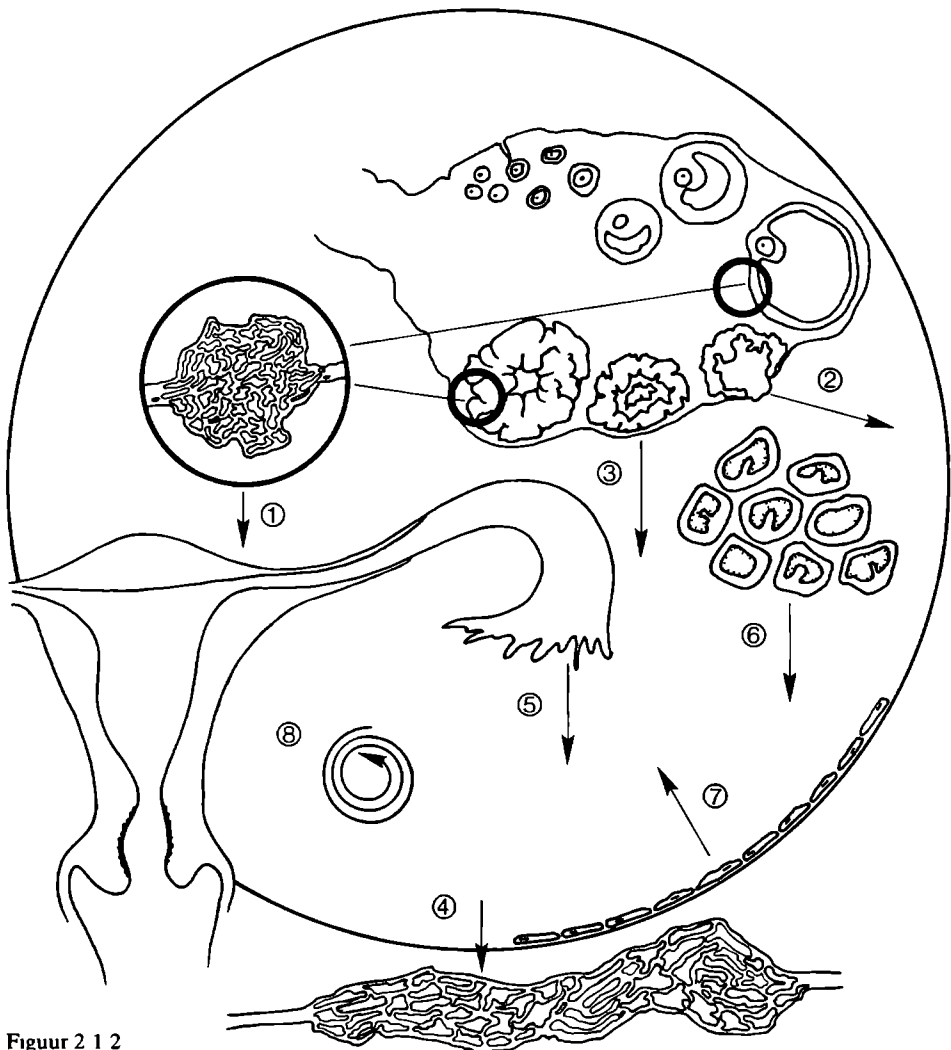
peritoneumvaten te veronderstellen (BURR en DAVIES, 1951, FRIEDERICI, 1967, WILLOUGHBY, 1968, KALEY en WEINER, 1971, MOOR e m , 1975, STAHLER e m , 1977, SCANES e m , 1982, OKUDA e m , 1983) De beïnvloeding van de vaatwand-permeabiliteit zou zowel kunnen plaatsvinden door hormonen aanwezig in de circulatie als door lokaal aanwezige hormonen In enkele studies is een cyclusfase-afhankelijke correlatie aangetoond tussen het volume peritoneumvloeistof en de oestradiolspiegels in het serum en in de peritoneumvloeistof (MAATHUIS e m , 1978, CRAIN en LUCIANO, 1983), en tussen het peritoneumvloeistofvolume en de progesteronspiegels in serum en peritoneumvloeistof (CRAIN en LUCIANO, 1983) Een lokale hormonale beïnvloeding van het peritoneum kon niet bevestigd worden in een onderzoek bij patienten met het zogenaamde "luteinized unruptured follicle syndrom" (LUF) Ondanks de significant lagere 17β -oestradiol- en progesteronspiegels in de peritoneumvloeistof was geen verschil aantoonbaar in de hoeveelheid peritoneumvloeistof ten opzichte van een controlegroep (KONINCKX e m , 1980b) Een lokale beïnvloeding van het peritoneum is ook minder waarschijnlijk tegen de achtergrond van het gegeven dat bij patienten met endometriose minder peritoneumvloeistof is waargenomen (KONINCKX e m , 1980a, HALME e m , 1982, ROCK e m , 1982) Op basis van een lokale ontstekingsreactie zou men juist een verhoogde productie verwachten van substanties met een vasodilerend effect, gevolgd door een toegenomen exsudatie (KALEY en WEINER, 1971) Dat dit effect uitblijft kan wellicht verklaard worden door de hoge productie van $\text{PGF}_{2\alpha}$ in endometrioseweefsel (MOON e m , 1981), waardoor een sterke lokale vasoconstrictie kan ontstaan (MAHER e m , 1980) die de door de lokale ontstekingsreactie veroorzaakte vasodilatatie opheft Een verminderde hoeveelheid peritoneumvloeistof bij endometriose-patienten is door andere onderzoekers niet bevestigd (DRAKE e m , 1980, HANEY e m , 1981, DONNEZ e m , 1982)

Over het algemeen wordt op basis van bovenstaande argumenten aangenomen, dat de hoeveelheid peritoneumvloeistof hoofdzakelijk onder invloed staat van bijdragen uit de hormonaal actieve ovaria De bijdragen uit de ovaria kunnen op tenminste drie wijzen tot stand komen, namelijk door een toegenomen permeabiliteit van de thecacapillairen, door transudatie of exsudatie vanuit de preovulatoire follikelholte en door toevoeging van follikelvloeistof tijdens de ovulatie Men kan de peritoneumvloeistof beschouwen als een exsudaat gelet op de eiwitsamenstelling (MAATHUIS e m , 1973, MAATHUIS e m , 1977, MAATHUIS e m , 1978, KONINCKX e m , 1980c) Dat het hormonaal actieve ovarium de voornaamste bron van peritoneumvloeistof is, lijkt bevestigd door de steroïdsamenstelling (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m , 1978, KONINCKX e m , 1980a, DONNEZ e m , 1982) Ook de toename van het volume bij patienten met een ovariumhyperstimulatiesyndroom (SCHENKER en POLISHUK, 1976) wijst in deze richting Of-schoon de exsudatie vanuit de thecacapillairen onder invloed zal staan van de intra-ovariële oestrogenenconcentratie (FRIEDERICI, 1967, MOOR e m , 1975) kan dit niet de enige verklaring zijn (SCHENKER en WEINSTEIN, 1978, KONINCKX e m , 1980a) Er bestaan aanwijzingen dat andere vasoactieve stoffen zoals histamine (KNOX, 1974) en prostaglandinen (WILLOUGHBY, 1968, KALEY en WEINER, 1971, VELDHUIS, 1981, OKUDA e m , 1983) een belangrijke rol spelen, waarbij de mate van exsudatie wordt bepaald door de intra-ovariële concentraties van deze stoffen (DONNEZ e m , 1982)

De bloed-follikelbarrière is uitgebreid bestudeerd (ZACHARIAE en JENSEN, 1958, ZACHARIAE, 1958, VON KAULA e m , 1958, MANCINI e m , 1963, GIORGI e m , 1969, SHALGI e m , 1973, ANDERSEN e m , 1976) De follikel-peritoneumholte barrière

is tot dusver nooit bestudeerd. Ondanks de snel toenemende grootte van de follikel in de preovulatorische fase (BRYCE e m , 1982, WETZELS en HOOGLAND, 1982, LEMAY e m , 1982) stijgt de intrafolliculaire druk niet (BLANDAU en RUMERY, 1963, STAHLER e m , 1977). Wel treedt een stijging op van de colloïdosmotische druk (ZACHARIAE en JENSEN, 1958), hetgeen een belangrijke bijdrage door transudatie of exsudatie vanuit het antrum van de preovulatorische follikel onwaarschijnlijk maakt. Dit wordt aannemelijk gemaakt door het enorme verschil in concentratie van steroidhormonen in de follikelvloeistof (McNATTY en BAIRD, 1978, WRAMSBY e m , 1981, BRAILLY e m , 1981, TESTART e m , 1982) en de peritoneumvloeistof (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m , 1978, KONINCKX e m , 1980d, DONNEZ e m , 1982, CRAIN en LUCIANO, 1983, DONNEZ e m , 1983).

Op het moment van de ovulatie stroomt de inhoud van de follikelholte langzaam en zonder veel druk door een kleine opening in de follikelwand de buikholte in (EDWARDS, 1980b). De totale inhoud van de preovulatorische follikelholte vlak voor de ovulatie bedraagt ongeveer 5 à 6 ml (O'HERLIHY e m , 1980, KERIN e m , 1981, TESTART e m , 1982). Dit volume komt bij de ovulatie echter niet onmiddellijk vrij, aangezien altijd een restvolume in de follikelholte achter zal blijven na de ovulatie. De gebarsten follikelholte zal zeker een bijdrage leveren aan het postovulatorische volume, dat deze bijdrage een belangrijke rol speelt lijkt onwaarschijnlijk, aangezien geen significant verschil is waargenomen in de hoeveelheid peritoneumvloeistof bij patiënten met het LUF-syndroom en een controlegroep die wel een ovulatiestigma vertoonde (KONINCKX e m , 1980b). Concluderend kan worden gesteld dat de secretie van peritoneumvloeistof hoofdzakelijk wordt bepaald door de mate van exsudatie uit de thecacapillairen, onder invloed van oestrogenen en andere intra-ovarieel aanwezige vasoactieve stoffen. Het voorkomen van vrij vocht in de buikholte bij vrouwen met hormonaal actieve ovaria vindt waarschijnlijk zijn oorzaak in een verschuiving van het dynamische evenwicht dat door het peritoneum in stand wordt gehouden, als gevolg van de aanwezigheid van vasoactieve stoffen die afkomstig zijn uit de ovaria.



Figuur 2 1 2

Een schematische weergave van de secretie en absorptie van de peritoneumvloeistof en de daarin aanwezige componenten

- 1 Exsudatie van vloeistof, eiwitten en andere in het serum aanwezige componenten vanuit het capillairsysteem van de rijpende follikel en het corpus luteum
- 2 Het uitstorten van follikelvloeistof en de daarin opgeloste componenten op het moment van ovulatie
- 3 Secretie van stoffen in de buikholte door directe diffusie vanuit de cyclusafhankelijke ovariumstructuren, met name uit het corpus luteum
- 4 Absorptie van de peritoneumvloeistof en de daarin opgeloste componenten door het capillairsysteem en de lymphevaten van het peritoneum
- 5 Secretieproducten uit vagina, cervix uteri, corpus uteri en tuba bereiken via de tubae de buikholte
- 6 De aanwezige macrofagen in de buikholte beschikken over de capaciteit een breed spectrum van stoffen te synthetiseren, die de fertiliteitsfunctie kunnen beïnvloeden
- 7 Het peritoneummesothel heeft niet alleen een filtratiefunctie, maar kan ook stoffen synthetiseren en afscheiden in de buikholte
- 8 Een lokale biodegradatie kan plaatsvinden van chemische substanties aanwezig in de peritoneumvloeistof

Hormonale steroïden, glycoproteïnen en polypeptiden in de peritoneumvloeistof

221 17 β -Oestradiol (E₂) in de peritoneumvloeistof

In 1932 kon de aanwezigheid van het "vrouwelijke sexhormoon" in de peritoneumvloeistof niet aangetoond worden (BISSELL, 1932) Zesenvoertig jaar later verscheen de eerste publicatie over de aanwezigheid van het 17 β -oestradiol in de peritoneumvloeistof (MAATHUIS e m , 1978) Hieruit bleek dat de 17 β -oestradiolspiegels een van de serumwaarden afwijkend cyclisch verloop laten zien Tijdens de proliferatiefase waren nauwelijks verschillen waarneembaar tussen peritoneumvloeistof- en serumspiegels Vroeg in de secretiefase steeg de 17 β -oestradiol concentratie in de peritoneumvloeistof tot een maximum, om laat in de secretiefase te dalen tot onder het niveau van de serumspiegels (zie tabel 2211)

Opvallend was de grote individuele spreiding in de peritoneumvloeistofspiegels per cyclusfase De resultaten van het onderzoek van Maathuis (1977) en Maathuis e m (1978) werden later min of meer bevestigd, ofschoon de verschillen tussen peritoneumvloeistof-serumratio's (p/s) per cyclusfase zoals weergegeven door de diverse auteurs opmerkelijk zijn (zie tabel 2211) In het onderzoek van Crain en Luciano (1983) werd een stijging van de peritoneumvloeistof spiegels beschreven voor de ovulatie, zonder dat de p/s veranderde, waarbij steeds een significante positieve correlatie gevonden werd tussen serum- en peritoneumvloeistofspiegels Dit is in tegenstelling met de bevindingen van andere auteurs (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m , 1978, KONINCKX e m , 1979, KONINCKX e m , 1980c, DONNEZ e m , 1982) Zij vonden verder een significante correlatie tussen serum- en peritoneumvloeistofspiegels in het verloop van de gehele postovulatoire fase Een significante positieve correlatie tussen serum- en peritoneumvloeistofspiegels voor het 17 β -oestradiol is alleen door Maathuis (1977) en Maathuis e m (1978) bevestigd voor een periode laat in de secretiefase Andere auteurs konden geen significante correlaties aantonen tussen de gehalten van 17 β -oestradiol in het serum en de peritoneumvloeistof tijdens de postovulatoire fase (KONINCKX e m , 1979, KONINCKX e m , 1980c, DONNEZ e m , 1982)

Tabel 2211

De peritoneumvloeistof/serumratio (p/s) voor de concentratie van het 17 β -oestradiol zoals weergegeven in de literatuur

		proliferatiefase			secretiefase			
		vroeg	midden	laat	vroeg	midden	laat	
Maathuis, 1977	<i>cyclusfase</i>							
Maathuis e m , 1978	p/s	± 1	± 1	± 1	$\pm 5,0$	$\pm 2,3$	$\pm 0,6$	
Koninckx e m , 1979	<i>cyclusdagen</i>	2-9	10-14		15-18	19-22	23-28	
Koninckx e m , 1980b	p/s	± 1	± 1		± 10	± 3	± 2	
Donnez e m , 1982	<i>cyclusdagen</i>	1-6	7-11	12-13	14-16 17-19	20-22	23-25 26-28	
	p/s	± 1	± 1	± 1	$\pm 10 \pm 6$	± 3	$\pm 2,5 \pm 1$	
Crain en Luciano, 1980	<i>cyclusdagen</i>	1-7	8-14		15-21		22-28	
	p/s	± 1	± 1		± 5		± 4	

De opvallende verschillen tussen de p/s per cyclusfase, zoals weergegeven door de verschillende auteurs, kunnen verklaard worden door het wisselende aantal waarnemingen per cyclusfase, de grote individuele biologische spreiding, de wijze van onderverdeling van de

cyclus in fasen in relatie tot het moment van de ovulatie, de definitie van het ovulatiemoment en de verdeling van de proefpersonen binnen de cyclusfasen. Het onderzoek van Zorn e.m. (1982) wijst in deze richting. Zij maakten in een gedetailleerd onderzoek van de perioovulatoire fase gebruik van de "LH Surge Initiating Rise" (LH-SIR) ter definiëring van de perioovulatoire fase (zie ook: TESTART e.m., 1981). De laparoscopische verzameling van de peritoneumvloeistof vond in dit onderzoek plaats tussen de 7 uur en 48 uur na de LH-SIR, dat wil zeggen in een gemiddeld tijdsbestek van 25 uur preovulatoir en 16 uur postovulatoir (WHO TASK FORCE INVESTIGATORS, 1980). Of het onderzoek pre- of postovulatoir had plaatsgevonden, werd beoordeeld aan de hand van de aanwezigheid van een corpus rubrum met een ovulatiestigma. De bevindingen voor de preovulatoire fase waren min of meer conform die van de andere auteurs. Vlak voor de ovulatie begon de p/s voor het 17 β -oestradiol lineair te stijgen tot een maximum van 10 ná de ovulatie. Hoewel verschillen tussen pre- en postovulatoire waarnemingen duidelijk significant waren, bleken de waarnemingen in deze twee fasen elkaar ten dele te overlappen.

2.2.2 Progesteron (P) in de peritoneumvloeistof

Het concentratieverloop van het progesteron in de peritoneumvloeistof gedurende de cyclus is voor het eerst beschreven door Maathuis (1977) en Maathuis e.m. (1978). Zij vonden steeds hogere spiegels in de peritoneumvloeistof dan in het serum gedurende de hele cyclus, behalve laat in de secretiefase. De p/s gedurende de verschillende fasen van de proliferatie lieten geen verschil ten opzichte van elkaar zien. Vroeg in de secretiefase steeg de p/s plotseling tot ongeveer drie maal de waarde voor de ovulatie, gevolgd door een daling vanaf het midden van de secretiefase (zie tabel 2.2.2.1). Er bestond een grote spreiding in de waarnemingen binnen de cyclusfasen. Het patroon van het verloop van progesteronconcentratie in de peritoneumvloeistof gedurende de cyclus zoals door Maathuis (1977) en Maathuis e.m. (1978) beschreven, is in latere studies bevestigd (KONINCKX e.m., 1979; KONINCKX e.m., 1980c; DONNEZ e.m., 1982; CRAIN en LUCIANO, 1983; DONNEZ e.m., 1983). Elk onderzoek vertoonde een grote spreiding in de waarnemingen per cyclusfase, ook voor de p/s. Crain en Luciano (1983) vonden een significant positieve correlatie tussen peritoneumvloeistof- en serumspiegels gedurende de preovulatoire fase en de tweede helft van de postovulatoire fase. Door geen van de andere auteurs is in het verloop van de cyclus een significante correlatie aangetoond tussen de progesteronspiegels in het serum en

Tabel 2.2.2.1

De peritoneumvloeistof/serumratio (p/s) voor de concentratie van het progesteron zoals weergegeven in de literatuur

		proliferatiefase			secretiefase			
		vroeg	midden	laat	vroeg	midden	laat	
Maathuis, 1977	<i>cyclusfase</i>							
Maathuis e.m., 1978	p/s	?	± 3,9	± 3,0	± 10,4	± 3,4	± 1,3	
Koninckx e.m., 1979	cyclusdagen	2-9	10-14		15-18	19-22	23-28	
Koninckx e.m., 1980 b	p/s	> 1	> 1		± 43	± 8	± 2.5	
Donnez e.m., 1982	cyclusdagen	1-6	7-11	12-13	14-16 17-19	20-22	23-25 26-28	
	p/s	> 1	> 1	> 1	± 63 ± 21	± 4	± 2 ± 1	
Crain en Luciano, 1983	cyclusdagen	1-7	8-14		15-21		22-28	
	p/s	?	?		± 10		± 7	

in de peritoneumvloeistof De discrepanties in de waarnemingen tussen de verschillende onderzoekers zijn mogelijk op dezelfde wijze te verklaren als bij het 17 β -oestradiol Zorn e m (1982) (zie ook 2 2 1) vonden in een gedetailleerd onderzoek gedurende de preovulatoire fase een significant hogere progesteronconcentratie in de peritoneumvloeistof dan in het serum, met een duidelijke overlap tussen serum- en peritoneumvloeistofwaarden Dit laatste kon door andere auteurs niet bevestigd worden (KONINCKX e m , 1979, KONINCKX e m , 1980c, DONNEZ e m , 1982) Ook in het onderzoek van Zorn e m (1982) was de postovulatoire stijging van de progesteronconcentratie in de peritoneumvloeistof indrukwekkend De p/s steeg tot 59 De stijging van de progesteronconcentratie was echter niet lineair zoals bij het 17 β -oestradiol het geval was, maar sprongsgewijs

2 2 3 Androgenen, glycoproteïnen en polypeptiden in de peritoneumvloeistof

Gegevens betreffende androgenen, glycoproteïnen en polypeptiden in de peritoneumvloeistof blijven beperkt tot één, gelet op de uitkomsten, nogal controversiële studie (KONINCKX e m , 1980c) De androsteendion- en testosteronspiegels in de peritoneumvloeistof vertoonden geen cyclische variaties De androsteendionspiegels in de peritoneumvloeistof waren gedurende de gehele cyclus hoger dan in het serum en correleerden significant met de serumspiegels en met de testosteronspiegels in de peritoneumvloeistof De testosteronconcentraties waren zowel in de pre- als in de postovulatoire fase ongeveer gelijk aan de in het serum gevonden waarden De FSH-concentraties in de peritoneumvloeistof waren ongeveer 30% lager dan in het serum, terwijl dit voor het LH ongeveer 60% was Ook de prolactineconcentraties in de peritoneumvloeistof waren steeds lager dan in het serum, waarbij de concentraties ongeveer 30% van de serumconcentraties bedroegen

2 2 4 Theoretische beschouwing

De herkomst van de steroïden in de peritoneumvloeistof is niet geheel duidelijk Aangenomen moet worden dat de cyclische veranderingen in de peritoneumvloeistofconcentraties van deze stoffen direct gerelateerd zijn aan de cyclische ovariële activiteit Dit blijkt uit de relatief lage waarden voor de concentraties van 17 β -oestradiol en progesteron in de peritoneumvloeistof bij vrouwen met anovulatoire cycli, pilgebruiksters en vrouwen in de postmenopauze (DONNEZ e m , 1982) De bijdrage van steroïden uit het tubasecreet kan maar zeer gering zijn, gezien de lage concentraties hierin (WU e m , 1977)

Om de cyclische veranderingen die in de peritoneumvloeistof plaatsvinden te kunnen verklaren, is het noodzakelijk enig inzicht te hebben in de fysiologische veranderingen die plaatsvinden op ovariële niveau gedurende de menstruele cyclus Meer dan 90% van het 17 β -oestradiol in de perifere circulatie is afkomstig van de Graafse follikel (BAIRD en FRASER, 1975) De toename van de 17 β -oestradiolspiegels in het bloed vormt een weerspiegeling van de groei van de preovulatoire follikel (BAIRD, 1971, MOOR e m , 1975) Zowel de theca- als de granulosa-cellen zijn in staat tot de synthese van oestrogenen, progestagenen en androgenen De belangrijkste syntheseplaats voor de androgenen is de door LH gestimuleerde thecacel, terwijl de synthese van oestrogenen

hoofdzakelijk plaatsvindt in de door FSH gestimuleerde granulosa cel door aromatisering van de in de theca geproduceerde androgenen. De granulosa cellen zijn voor hun oestrogenenproductie nagenoeg geheel afhankelijk van het aanbod aan te aromatiseren substraat (MOON e m , 1978, McNATTY e m , 1979a, PETERS en McNATTY, 1980c, McNATTY e m , 1980a, McNATTY e m , 1980b, TSANG e m , 1980, HILLIER e m , 1980, HILLIER e m , 1981, McNATTY, 1982)

De circulatie in de gevasculariseerde theca interna van de dominante follikel neemt toe gedurende de preovulatorische fase. Hierdoor treedt een verhoogde exsudatie op vanuit de thecacapillaren (BURR en DAVIES, 1951, MOOR e m , 1975, SCANES e m , 1982, ZELEZNIK, 1982, OKUDA e m , 1983). De oorzaak van dit fenomeen moet gezocht worden in de verandering van bepaalde hormoonspiegels in het ovariumweefsel (FRIEDERICI, 1967, KNOX, 1974, MOOR e m , 1975, BJERSING en CAJANDER, 1975, VELDHUIS, 1981). Na een aanvankelijke stapeling van het exsudaat in de interstitiële ruimte van de avasculaire granulosa wordt het antrum folliculi gevormd (ROSS en SCHREIBER, 1978, FRITZ en SPFROFF, 1982).

Er vindt een constant transport plaats van stoffen vanuit het bloed naar de follikelvloeistof. Dit transport wordt mede bepaald door de bloed-follikel barrière. Voor stoffen met een laag molecuulgewicht geldt deze barrière niet. Kleinmoleculaire stoffen in het bloed bereiken zeer snel een evenwicht met de follikelvloeistof. Tussen 15 en 25 minuten na een intraveneuze injectie van getriticeerd water worden gelijke concentraties gevonden in serum en de follikelvloeistof (PFCKHAM en KIEKHOFER, 1959). Serumewitten passeren het endotheel van de thecacapillaren. Daarna diffunderen zij achtereenvolgens via de interstitiële ruimte van de thecaceellaag, de basaalmembraan en de interstitiële ruimte van de avasculaire granulosa cel naar de follikelvloeistof (VON KAULLA e m , 1958, MANCINI e m , 1963, CRAN e m , 1976). De concentratie van een serumewit in de follikelvloeistof is omgekeerd evenredig met zijn molecuulgewicht. Substanties met een molecuulgewicht van meer dan 10^6 worden niet aangetroffen (SHALGI e m , 1973, ANDERSEN e m , 1976). Er is dus als het ware sprake van een selectief moleculair filtratiesysteem (EDWARDS, 1974). Ook de steroïden zullen constant naar de follikelvloeistof diffunderen, ofschoon bijvoorbeeld 90% van de gesynthetiseerde oestrogenen rechtstreeks in de bloedbaan verdwijnt zonder eerst de follikelvloeistof te zijn binnengegaan (BAHR, 1978, McNATTY e m , 1981). De steroïdspiegels in de follikelvloeistof zijn gewoonlijk veel hoger dan in het bloed van de vena ovarica (BAIRD en FRASER, 1975, CHANNING en COUDERT, 1976, McNATTY e m , 1976). Dit berust waarschijnlijk op een verminderde klaring vanuit de follikel naar de ovarieële veneuze afvoer op basis van de aanwezigheid van steroïdbindende eiwitten in de follikelvloeistof (GIORGI e m , 1969, VIGFRSKI en LORIAUX, 1976). Maar ook de aanwezigheid van de follikelvloeistof in de nabijheid van de syntheseplaats en het ontbreken van een vasculair netwerk in de granulosa cel kunnen een verklaring vormen (PETERS en McNATTY, 1980b). Onder invloed van de toenemende proliferatie van de granulosa cellen en de daardoor toenemende synthese van oestrogenen zal de hoeveelheid oestrogenen in de follikelvloeistof gedurende de preovulatorische fase snel toenemen, soms tot 40.000 maal de perifere serumspiegels (BAIRD en FRASER, 1975). De diffusiegradient van de in de theca interna gesynthetiseerde oestrogenen is voornamelijk gericht naar het bestaande vasculaire netwerk, terwijl de diffusie van de in de granulosa geproduceerde oestrogenen hoofdzakelijk in de richting van de follikelvloeistof plaatsvindt (McNATTY en BAIRD, 1978, McNATTY e m , 1979a). De voornaamste bron van oestrogenen in het ovarieële veneuze bloed wordt

dan ook naar alle waarschijnlijkheid gevormd door de theca interna (CHANNING en COUDERT, 1976) Reeds in het stijgende been van de LH-piek zullen de oestrogeenconcentraties in de follikelvloeistof snel dalen onder invloed van de toenemende luteinisatie van de granulosa (BOMSEL - HELMREICH e m , 1979, BRAILLY e m , 1981, TESTART e m , 1982, BRAILLY e m , 1982) De luteinisatie van de theca interna geeft aanleiding tot een verschuiving in de hormoon synthese van voornamelijk androgenenproductie naar een hoofdzakelijk oestrogenenproductie (PETERS en McNATTY, 1980c) De circulatie in het corpus luteum is minimaal direct na de ovulatie, waardoor een verminderde klaring optreedt van steroïden uit het luteale weefsel Hierdoor stijgen de corpus luteum weefselspiegels van de steroïden direct postovulatoir sterk Naar mate de vascularisatie van het corpus luteum toeneemt zullen deze spiegels weer dalen De circulatie is maximaal tijdens het midden van de luteale fase (CORNER, 1956, NISWENDER e m , 1976, SWANSTON e m , 1977, PETERS en McNATTY, 1980c) De hoogte van de perifere steroïdspiegels tijdens de luteale fase is dan ook afhankelijk van de synthese capaciteit en de mate van vascularisatie van het corpus luteum (BUTLER e m , 1975)

De progesteronsecretie door de granulosa neemt snel toe onder invloed van de LH-geïnduceerde luteinisatie (DIZERGA e m , 1980, FRITZ en SPEROFF, 1982) De concentraties in de follikelvloeistof stijgen vaak tot meer dan 1000 maal de serumspiegels (McNATTY e m , 1975b, BOMSEL - HELMREICH e m , 1979, CARSON e m , 1982) Op het moment van de ovulatie is de capaciteit van het corpus luteum om progesteron te produceren maximaal Dit weerspiegelt zich echter niet in de perifere progesteronspiegels ten gevolge van de slechte vascularisatie Onder invloed van de toenemende vascularisatie in het verloop van de luteale fase zal de diffusie in het corpus luteum zich meer richten naar de veneuze afvoer van het ovarium, waardoor de perifere progesteronspiegels stijgen Gedurende de preovulatoire fase, nog voor de LH-piek, neemt de productie van androsteendion tot maximale waarden toe Dit vindt zijn weerspiegeling in een toenemende androsteendionconcentratie in het veneuze ovarieel bloed (DE JONG e m , 1974, McNATTY e m , 1976) Er treedt een cumulatie op van androsteendion in de follikelvloeistof tot maximaal 500 maal de serumspiegels (McNATTY e m , 1976, CARSON e m , 1982, McNATTY e m , 1982) De androsteendion/17 β -oestradiolratio in de veneuze ovarieel afvoer is veel hoger dan in de follikelvloeistof Zowel de theca interna als de granulosa hebben het vermogen om zowel 17 β -oestradiol als androsteendion te produceren Bovengenoemd ratioverschil is te verklaren doordat androsteendion hoofdzakelijk in de theca interna wordt gesynthetiseerd, terwijl in de granulosa androsteendion snel tot oestrogenen wordt gearomatiseerd De toenemende luteinisatie van de theca interna onder invloed van het LH geeft aanleiding tot een verminderde androsteendionsynthese De weefselconcentraties in het corpus luteum dalen snel door de toenemende vascularisatie en de verminderde synthese (BAIRD e m , 1975, PETERS en McNATTY, 1980c, BRAILLY e m , 1981, BRAILLY e m , 1982, TESTART e m , 1982)

Het FSH, verantwoordelijk voor de differentiatie van de granulosa en indirect voor de vorming van de follikelholte (RICHARDS e m , 1976), bereikt in de follikelholte nooit waarden boven 60% van de serumspiegels en blijft afhankelijk van de fluctuaties in het serum (McNATTY e m , 1975b) Alleen in follikels die niet atretisch worden is het FSH in redelijke concentraties aantoonbaar (McNATTY e m , 1979a, TESTART e m , 1982) Het LH in de follikelvloeistof is ook afhankelijk van de fluctuaties in het serum en bereikt alleen rond de ovulatie spiegels die goed te meten zijn De LH-concentratie blijft gedurende

de gehele cyclus lager dan 30% van de serumspiegel (McNATTY e.m., 1975b). De concentraties van het prolactine in de follikelvloeistof volgen niet de fluctuaties van de serumspiegels, zoals dit voor LH en FSH het geval is. De maximale prolactineconcentraties in de follikelvloeistof zijn gemeten in het midden van de luteale fase. De concentratie is dan ongeveer gelijk aan de serumconcentratie (McNATTY e.m., 1975a). Het prolactine in de follikelvloeistof is mogelijk betrokken bij de regulatie van de progesteronsynthese door de granulosa-cellen (McNATTY e.m., 1974).

Tegen de achtergrond van de voorafgaande aspecten van de ovariumfysiologie zijn de bevindingen voor wat betreft de basale endocrinologische parameters in de peritoneumvloeistof wellicht te verklaren: De 17β -oestradiolspiegels in de peritoneumvloeistof gedurende de preovulatorische fase zijn ongeveer gelijk aan de serumspiegels (MAATHUIS, 1977; MAATHUIS e.m., 1978; KONINCKX e.m., 1979; KONINCKX e.m., 1980c; DONNEZ e.m., 1982; ZORN e.m., 1982; CRAIN en LUCIANO, 1983). Het 17β -oestradiol in het serum is voor 97%-98% aan eiwitten gebonden (ANDERSON, 1974; LIPSETT, 1978). Daar de eiwitconcentraties in de peritoneumvloeistof lager zijn dan in het serum (MAATHUIS e.m., 1978; KONINCKX e.m., 1979; KONINCKX e.m., 1980c), is het niveau van de 17β -oestradiol spiegels in de peritoneumvloeistof gedurende de preovulatorische fase van de cyclus niet te verklaren op grond van een zuiver exsudatief proces, maar moet een actieve bijdrage vanuit het ovarium verondersteld worden. Gezien de grote concentratieverschillen tussen de follikelvloeistof en peritoneumvloeistof lijkt de preovulatorische bijdrage vanuit het antrum folliculi gering (ZORN e.m., 1982). Na de LH-piek dalen de 17β -oestradiolspiegels in de follikelvloeistof aanmerkelijk (BOMSEL - HELMREICH e.m., 1979; BRAILLY e.m., 1981; TESTART e.m., 1982; BRAILLY e.m., 1982), waardoor de bijdrage van het 17β -oestradiol aan de spiegels in de peritoneumvloeistof zal verminderen (ZORN e.m., 1982). Ofschoon gesuggereerd wordt dat de aanwezigheid van een ovulatiestigma van belang is voor de hoogte van de steroïdconcentraties in de peritoneumvloeistof (KONINCKX e.m., 1980b; KONINCKX en BROSENS, 1982a,b; CRAIN en LUCIANO, 1983), is men geheel voorbij gegaan aan de mogelijkheid dat bij afwezigheid van een ovulatiestigma in een vers corpus luteum (LUF-syndroom) mogelijk sprake is van een afwijkende steroïdsynthese, waardoor een verminderde steroïdconcentratie in de peritoneumvloeistof te verklaren zou zijn. Daar de geluteïniseerde theca hoofdzakelijk oestrogenen produceert (PETERS en McNATTY, 1980d) en het vascularisatiepatroon in het vers corpus luteum het eerst herstelt in de thecacellaag, zal de diffusie van oestrogenen minder gericht zijn naar de peritoneumvloeistof. De oestrogenen zullen derhalve bij voorkeur in de circulatie opgenomen worden. Deze pre- en postovulatorische veranderingen zouden de geleidelijke lineaire stijging van de 17β -oestradiol-concentratie in de peritoneumvloeistof zoals beschreven door Zorn e.m. (1982) kunnen verklaren, alsmede ook de relatief kleine p/s voor het 17β -oestradiol gedurende de postovulatorische fase, indien men deze vergelijkt met de p/s voor het progesteron (MAATHUIS e.m., 1978; KONINCKX e.m., 1979; KONINCKX e.m. 1980 b; ZORN e.m., 1982; DONNEZ e.m., 1982; CRAIN en LUCIANO, 1983; DONNEZ e.m., 1983). De spiegels van het 17β -oestradiol in de peritoneumvloeistof zullen echter, na maximumwaarden te hebben bereikt vroeg in de luteale fase, weer snel dalen (MAATHUIS, 1977; MAATHUIS e.m., 1978; KONINCKX e.m., 1979; KONINCKX e.m., 1980c; DONNEZ e.m., 1982; DONNEZ e.m., 1983). Het postovulatoire verloop van de 17β -oestradiolspiegels in de peritoneumvloeistof komt overeen met de weefselconcentraties van het corpus luteum, met uitzondering van een piek in het midden van de luteale fase die in het verloop van de peritoneumvloeistofspiegels niet wordt teruggevonden (SWANSTON e.m., 1977; PETERS

en McNATTY, 1980c) De toenemende circulatie in het corpus luteum in de vroege luteale fase zal de diffusie-richting doen veranderen. Na aanvankelijk georiënteerd te zijn in de richting van de peritoneumholte zal dan een ommekeer plaatsvinden in de richting van de ovariele veneuze afvoer.

Dat de p/s voor het progesteron gedurende de preovulatorische fase steeds groter is dan 1 (MAATHUIS e m , 1978, KONINCKX e m , 1980c, DONNEZ e m , 1982, ZORN e m , 1982) kan op twee manieren worden verklaard. Ten eerste vindt de synthese van progesteron voornamelijk plaats in de avasculaire granulosa waardoor de diffusiegradient hoofdzakelijk in de richting van het antrum folliculi verloopt. Ten tweede zal de diffusie uit de follikelholte van het progesteron ten opzichte van het 17β -oestradiol uit de follikelholte waarschijnlijk gemakkelijker plaatsvinden, aangezien de laatste sterker aan eiwitten gebonden is, hetgeen een snelle diffusie door de follikelwand verhindert (MAATHUIS e m , 1978). Op het moment van de LH-piek neemt onder invloed van de toenemende luteïnisatie van de granulosa-cellen de progesteronsynthese sterk toe (DIZEREGA e m , 1980, FRITZ en SPEROFF, 1982). De diffusiegradient is gericht naar het antrum folliculi. Na de ovulatie stijgt de progesteronconcentratie in de peritoneumvloeistof snel (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m , 1978, KONINCKX e m , 1979, KONINCKX e m , 1980c, DONNEZ e m , 1982, ZORN e m , 1982, CRAIN en LUCIANO, 1983). Bovendien is dan het corpus luteum slecht gevasculariseerd, waardoor de diffusie gemakkelijker verloopt in de richting van de peritoneumholte. Het postovulatorische verloop van de peritoneumvloeistofspiegels van het progesteron is overeenkomstig het verloop van de corpus luteum weefselconcentraties (SWANSTON e m , 1977, PETERS en McNATTY, 1980c). De spiegels in de peritoneumvloeistof dalen evenredig met de toenemende vascularisatie van de geluteïniseerde granulosa. De verschillen tussen de p/s voor het 17β -oestradiol en de p/s voor het progesteron worden dus veroorzaakt door een verschil in syntheseplaats en biokinetiek. De androsteendionconcentratie in de peritoneumvloeistof is steeds hoger dan in het serum, zonder een aantoonbaar cyclisch verloop (KONINCKX e m , 1980c).

De androsteendionspiegels bereiken preovulatoir zowel in de follikelvloeistof als in het perifere bloed een maximum. De productie vindt hoofdzakelijk plaats in het stroma en de theca interna, met een diffusiegradient die primair is georiënteerd op de ovariele veneuze afvoer (DE JONG e m , 1974, McNATTY e m , 1976). Periovulatoir zijn de weefselconcentraties maximaal (PETERS en McNATTY, 1980c). Door de toenemende luteïnisatie van de theca interna treedt een aanzienlijke productieverandering op en zijn de androsteendionspiegels in de veneuze afvoer van het ovarium hoofdzakelijk afhankelijk geworden van de productie in het stroma. Tijdens de preovulatorische fase komt het androsteendion waarschijnlijk door diffusie vanuit de follikelholte in de peritoneumvloeistof terecht. In de postovulatorische fase zou men een p/s verandering verwachten ten gunste van het serum op basis van de aanhoudende androsteendionproductie in het stroma. Het onderzoek van Koninckx e m (1980c) kon dit niet bevestigen. De onderzochte populatie was echter te klein en vertoonde een te grote spreiding in de waarnemingen om hieromtrent een uitspraak te kunnen doen.

De concentraties van LH en FSH in de peritoneumvloeistof zijn, na correctie voor het lagere eiwitgehalte in de peritoneumvloeistof, steeds nagenoeg gelijk aan de perifere serumwaarden zodat een exsudatie van deze hormonen vanuit de ovariele circulatie, zonder een actieve bijdrage uit het ovarium, verondersteld mag worden (KONINCKX e m , 1980c). Een uitzondering hierop vormt het prolactine, waarvan de spiegels in de peritoneumvloeistof 66% lager liggen dan de concentraties in het serum. Dit is te verklaren door

de toegediende anaesthesie ten behoeve van de laparoscopie en door pre- en peroperatieve stress, waarbij de serumspiegels snel stijgen, zonder dat op het moment van de aspiratie van de peritoneumvloeistof een evenwicht is ontstaan tussen serum en peritoneumvloeistof (KONINCKX e.m., 1980c).

De betekenis van de hogere hormoonconcentraties in het peritoneumvloeistof is niet duidelijk. Mogelijk beïnvloeden het progesteron en het 17β -oestradiol de tubamotiliteit (SPILMAN, 1974; GUILLOF - FISCHÉ e.m., 1976), maar het is niet bekend of de spiegels in de peritoneumvloeistof hoog genoeg zijn om de effecten van de steroïden in het tuba-weefsel wezenlijk te beïnvloeden (KONINCKX e.m., 1980c). Indien de tubamotiliteit na de ovulatie beïnvloed wordt door een complex samenspel van diverse stoffen zoals neurotransmitters, prostaglandinen, oestrogenen en progestagenen (STERIN - SPEZIALE, 1978), dan zou de peritoneumvloeistof van groot belang kunnen zijn voor het ovum pick-up mechanisme, zoals reeds eerder werd gesuggereerd door enkele auteurs (NOVAK, 1922; BISSELL, 1932; DOYLE, 1951). Het is niet bekend op welke plaats bij de mens de fertilisatie exact plaatsvindt; dat dit mogelijk in de buikholte gebeurt is niet uitgesloten. Mogelijk spelen de hoge concentraties steroidhormonen in de peritoneumvloeistof een rol bij de capacitatie van spermatozoa (HICKS e.m., 1972a,b; ROSADO e.m., 1974). De mogelijke invloed van een oestrogeen-en progestageenhoudend milieu op het al dan niet gefertiliseerde ovum is onzeker. Hun aanwezigheid lijkt niet van vitaal belang zoals blijkt bij in-vitro-fertilisatiestudies (JONES en JONES, 1983).

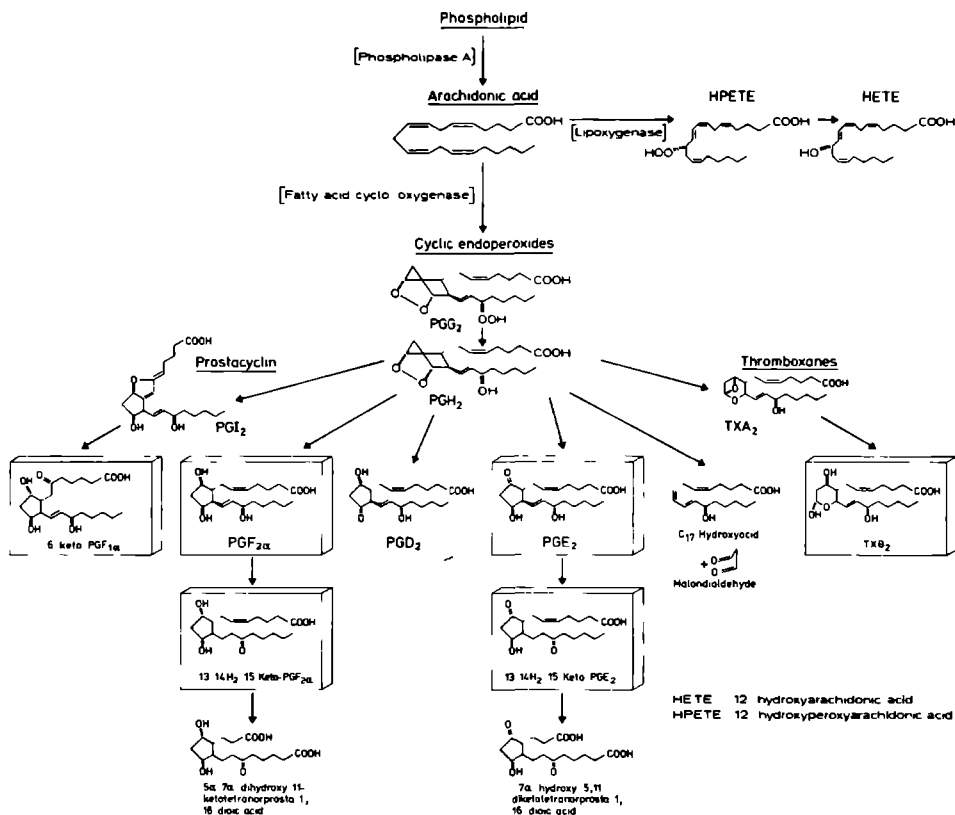
Zoals uit het voorafgaande blijkt, is het aantal gedetailleerde studies betreffende de biochemische analyse van de peritoneumvloeistof gedurende de menstruele cyclus, onderzocht bij een populatie gezonde vrouwen, gering. In verschillende studies is gebruik gemaakt van meerdere parameters ter datering van de cyclus, waarbij het aantal proefpersonen per cyclusfase vaak relatief gering was. Gedurende het eigen onderzoek zal een grote groep proefpersonen onderzocht worden. De onderzochte periode van de menstruele cyclus zal in een relatief groot aantal fasen onderverdeeld worden, zodat periovulatoire veranderingen zo optimaal mogelijk bestudeerd kunnen worden. Hierbij zal de cyclusdatering plaatsvinden ten opzichte van een parameter, de LH-piek, op directe of indirecte wijze bepaald.

2.3

Het voorkomen van prostaglandinen in de tractus genitalis en de peritoneumvloeistof bij de vrouw

Prostaglandinen, voor het eerst ontdekt in seminaal plasma, spelen een belangrijke rol in een aantal reproductieve functies. Zij danken hun naam aan de oorspronkelijke, maar foutief gebleken gedachte, dat zij worden gesynthetiseerd in de prostaat. Zij zijn opgebouwd uit 20 koolstofatomen en hun structuur wordt gekenmerkt door een cyclopentaanring met daaraan gekoppeld twee ketens van respectievelijk zeven en acht koolstofatomen (ANDERSEN, 1971) (figuur 2.3.1). Zij worden gevormd uit meervoudig onverzadigde vetzuren (zoals bijvoorbeeld arachidonzuur) die in de fosfolipiden van de celmembranen voorkomen en worden vrijgemaakt door de inwerking van het fosfolipase A_2 . Na omzetting in achtereenvolgens het PGG_2 en het PGH_2 worden uit deze twee cyclische endoperoxiden de prostaglandinen PGE_2 , PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 en TxA_2 gevormd. PGI_2 (prostacycline) en TxA_2 (tromboxaan) zijn zeer instabiel met als gevolg de omzetting in een stabielere metaboliet. De stabielere metaboliet van PGI_2 is 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ en van TxA_2 het TxB_2 . PGE_2 en $PGF_{2\alpha}$ metaboliseren tot 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandinen (POYSER,

1981) (figuur 2.3.1). Dit metabolisme vindt hoofdzakelijk plaats in de longen. Circa 95 tot 99% van het circulerende PGE₂ en PGF_{2α} wordt uit de bloedbaan verwijderd tijdens één passage door de longen (FERREIRA en VANE, 1967; SAMUELSSON e.m., 1975; LANDS, 1979). Het is daarom onwaarschijnlijk dat deze prostaglandinen kunnen worden



Figuur 2.3.1

De prostaglandinesynthese en het prostaglandinemetabolisme (met toestemming van C.M.G. Thomas)

beschouwd als circulerende hormonen. (POYSER, 1981). Prostaglandinen vormen een groep zeer potente biologisch actieve stoffen die nagenoeg in elk type lichaamscel aanwezig zijn (SUN e.m., 1977). Hun betrokkenheid bij een aantal fysiologische reproductieve processen in de tractus genitalis is nog steeds onderwerp van uitgebreide studie, hoofdzakelijk in dierexperimentele modellen (KARIM en HILLIER, 1979; THOMAS e.m. 1982). De aanwezigheid en het concentratieprofiel van prostaglandinen in de peritoneumvloeistof tijdens de normale ovulatoire cyclus is niet of nauwelijks bestudeerd. Ook over de herkomst van deze stoffen in de peritoneumvloeistof en hun eventuele fysiologische betekenis is slechts weinig met zekerheid bekend. Uitgebreid onderzoek heeft aangetoond dat het ovarium een belangrijke syntheseplaats vormt. De cumulatie van prostaglandinen uit de E en F serie in de follikelvloeistof bij verschillende diersoorten (LEMAIRE e.m., 1973; LEMAIER e.m., 1975; BAUMINGER e.m., 1975; TSANG e.m., 1979; AINSWORTH e.m., 1979) en bij de mens (EDWARDS, 1973; DARLING e.m.,

1982) duidt op het mogelijk belang van deze stoffen voor de follikelgroei. De productie van prostaglandinen in de preovulatoire follikel vindt zowel in de granulosa- als in de thecacellen plaats (PLUNKETT e m , 1975, VELDHUIS e m , 1982) en staat onder invloed van LH met als intermediair het cyclisch AMP (LEMAIRE e m , 1973, LEMAIER e m , 1975, BAUMINGER e m , 1975, ZOR e m , 1977, VELDHUIS e m 1982). De preovulatoire cumulatie van prostaglandinen in de follikel heeft waarschijnlijk een functie bij het ovulatiemechanisme. Bij verschillende diersoorten kon de ovulatie worden geblokkeerd met behulp van prostaglandinesynthetaseremmers zoals acetylsalicylaat en indomethacine (ORCZYK en BEHRMAN, 1971, ARMSTRONG e m , 1974, MAIA e m , 1978, HAMADA e m , 1978, AINSWORTH e m 1979, KOBAYASHI e m , 1981), evenwel zonder dat daardoor de door LH geïnduceerde luteïnisatie beïnvloed werd (MAIA e m , 1978). Bij de mens heeft de toediening van prostaglandinesynthetase-remmers waarschijnlijk geen invloed op het ovulatiemechanisme (GREENWAY en SWERDLOFF, 1978). Tijdens in-vitro experimenten met humaan ovariumweefsel was de prostaglandinenproductie wel volledig te blokkeren met behulp van bovengenoemde stoffen (LIETKE en SEIFERT, 1978). Het is bovendien moeilijk te bepalen welk individueel prostaglandine de belangrijkste rol speelt in het ovulatiemechanisme. Behandeling van proefdieren met antiserum gericht tegen $\text{PGF}_{2\alpha}$ blokkeert de ovulatie frequenter dan behandeling met antiserum gericht tegen PGE_2 (ARMSTRONG e m 1974). $\text{PGF}_{2\alpha}$ bevordert de contractiliteit van het ovarium bij mens (COUTINHO en MAIA, 1971) en dier (BATTI en BRACKETT, 1974). PGE_2 heeft een remmende werking op de collageensynthese van het apexgedeelte van de follikel, terwijl zowel PGE_2 als $\text{PGF}_{2\alpha}$ de productie bevordert van een plasminogeenactivator in de granulosa (STRICKLAND en BEERS, 1976, DENNEFORS e m , 1982). Alle genoemde factoren kunnen een feitelijke aanwijzing vormen voor een rol van prostaglandinen in het ovulatiemechanisme.

Na de ovulatie wordt de synthese van prostaglandinen gecontinueerd in het corpus luteum (HENDERSON en McNATTY, 1977, SHUTT e m , 1976, SWANSTON e m , 1977, AKSEL e m , 1977). AKSEL e m (1977) registreerden in het veneuze effluent van het ovarium met het corpus luteum een significant hogere $\text{PGF}_{2\alpha}$ -spiegel dan in het contralaterale ovarium. Zij vonden een positieve correlatie tussen de concentraties van de $\text{PGF}_{2\alpha}$ - en oestrogenenpiegels. Shutt e m (1976) maten in de corpora lutea die waren verkregen door middel van een laparotomie de hoogste $\text{PGF}_{2\alpha}$ -spiegels direct na de ovulatie en in de tweede helft van de luteale fase, op het moment dat de luteolyse zou moeten beginnen. De stijgende $\text{PGF}_{2\alpha}$ -spiegels gingen gepaard met dalende progesteron-, 17α -hydroxyprogesteron- en 17β -oestradiolconcentraties. Deze bevindingen waren niet geheel in overeenstemming met de data van Swanston e m (1977), die alleen een piek voor het $\text{PGF}_{2\alpha}$ vonden direct na de ovulatie. Zij benadrukten de niet cyclusgebonden hoge $\text{PGF}_{2\alpha}$ -concentraties in het stroma van het ovarium. De $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$ -ratio in de luteale fase bij de vrouw neemt af onder invloed van exogeen toegediend hCG (BALMACEDA e m , 1981), terwijl een stijging plaatsvindt na toediening van oestrogenen (BALMACEDA e m , 1980). De functies van de prostaglandinen tijdens de luteale fase zijn niet geheel duidelijk. Het PGE_2 heeft vermoedelijk een luteotroop, progesteronsynthesestimulerend effect, terwijl $\text{PGF}_{2\alpha}$ een luteolytisch, progesteronsynthese-inhiberende werking heeft (CHANNING, 1972, WENTZ en JONES, 1973, PATWARDHAN en LANTHIER, 1977, AULETTA e m , 1978, SOTREL e m , 1981). Het luteolytisch effect van $\text{PGF}_{2\alpha}$ kan worden geantagoneerd door toediening van PGE_2 (McNATTY e m , 1975b). Dit effect is niet alleen afhankelijk van de $\text{PGF}_{2\alpha}$ -weefselconcentratie, maar ook van het aantal LH-receptoren in het corpus luteum.

De mate van luteolyse is waarschijnlijk omgekeerd evenredig met het aantal receptoren met als gevolg dat het $\text{PGF}_{2\alpha}$ zijn effect alleen kan bewerkstelligen in het verouderende corpus luteum en bij dalende LH-concentraties (SWANSTON e m , 1977, SOTREL e m , 1981)

Een verdere bijdrage aan de prostaglandinespiegels in de peritoneumvloeistof zou geleverd kunnen worden door het tubasecreet. De concentraties van $\text{PGF}_{2\alpha}$ in het tubasecreet in het verloop van de menstruele cyclus vertonen geen significante variaties. Een invloed van de cyclus kan echter niet uitgesloten worden (OGRA e m 1974). PGE_2 heeft hoofdzakelijk een inhiberende invloed op de tubamotiliteit, terwijl $\text{PGF}_{2\alpha}$ een stimulerende werking heeft (COUTINHO en MAIA, 1971, CASCHETTO e m 1979). De effectiviteit van de diverse prostaglandinen is afhankelijk van de cyclusfase op basis van variërende oestrogeen- en progesteronconcentraties (SPILMAN, 1974, THOMAS, 1978, THOMAS e m , 1982). Vastik-Fernandez e m (1975) toonden een min of meer specifieke verdeling van de verschillende prostaglandinen in de diverse delen van de tuba aan. Uit het voorafgaande lijkt geconcludeerd te kunnen worden dat de prostaglandinen een belangrijke rol spelen in de tubamotiliteit en daardoor een belangrijke functie vervullen in het ovum pick-up mechanisme en het ovumtransport (SALOMY en GOLDSTEIN, 1978, TAKEDA e m , 1978).

Ook de cellulaire bestanddelen in de peritoneumvloeistof kunnen, afhankelijk van hun aantal en metabolisme, een belangrijke bijdrage leveren aan de hoogte van de prostaglandineconcentraties. Tot dusver werd aangetoond dat trombocyten PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGD_2 en thromboxanen produceren (SUN e m , 1977, MUSTARD e m , 1980). Direct na de ovulatie zouden de trombocyten de prostaglandineconcentraties in de peritoneumvloeistof kunnen verhogen door hemorrhagische bijmenging. Macrofagen in de peritoneumholte synthetiseren voornamelijk PGE_2 , maar ook $\text{PGF}_{2\alpha}$, thromboxanen en prostacyclinen. Door prikkeling van het peritoneum kunnen jonge macrofagen, gekenmerkt door een hoog metabolisme, naar de buikholte migreren, hetgeen een toegenomen prostaglandinesynthese tot gevolg heeft (DAVIES en ALLISON, 1976, FARZAD e m , 1977, KURLAND en BOCKMAN, 1978, BOCKMAN, 1981, BANKHURST e m , 1981).

In het peritoneumweefsel is de synthese aangetoond van prostacyclinen en de daarvan afgeleide metabooliet, het 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ (HERMAN e m , 1979, CLAEYS, 1979). In hoeverre de productiecapaciteit van het peritoneum onder invloed staat van intra-abdominale processen is niet bekend.

Uiteindelijk behoort ook een bijdrage van het uterussecreet aan de concentratie van de prostaglandinen tot de mogelijkheden. Bij de mens bevat het endometrium, evenals het secreet van de uterus, grote hoeveelheden $\text{PGF}_{2\alpha}$ waarvan de concentratie een cyclische variatie vertoont. Voor het uterussecreet werden de hoogste spiegels van $\text{PGF}_{2\alpha}$ waargenomen laat in de proliferatiefase. Mogelijk draagt de uterus nog op een andere wijze bij aan een toename van de prostaglandinepool in de buikholte. Zoals bekend worden endometriumcellen vaak teruggevonden in de peritoneumvloeistof (KONINCKX e m 1980c). Verder bestaan aanwijzingen dat endometriumcellen in de buikholte tijdens de menses verantwoordelijk zijn voor het verhoogd aantal macrofagen in de buikholte gedurende deze periode (HALME e m , 1982). Dit kan aanleiding geven tot een verhoogde prostaglandine-synthese tengevolge van het verhoogde metabolisme in de macrofagen (HALME en HALL, 1982). Samenvattend kunnen de verhoogde prostaglandine spiegels bij endometriosepatienten worden verklaard door een verhoogde prostaglandine-synthese vanuit de endometriumcellen (MOON e m , 1981), vanwege de aanwezigheid van een

verhoogd aantal macrofagen met een verhoogd metabolisme (HANEY e m , 1981) en door een chronische ontstekingsreactie van het peritoneum Drake e m (1981) vond bij endometriose patiënten verhoogde TxB_2 -spiegels (de stabiele metaboliet van TxA_2) en verhoogde 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -spiegels (de stabiele metaboliet van PGI_2) In deze studie werd echter het cyclusmoment waarop het materiaal was verzameld niet vermeld Badaway e m (1982) mat bij endometriosepatiënten verhoogde spiegels van het 13,14-dihydro-15-keto- $\text{PGF}_{2\alpha}$ in de verschillende fasen van de cyclus Een correlatie tussen de hoogte van de spiegels en de cyclusfase was niet aantoonbaar De bevindingen van de twee voorafgaande auteurs konden in een later onderzoek niet bevestigd worden (ROCK e m , 1982), PGE_2 -, $\text{PGF}_{2\alpha}$ - en 13,14-dihydro-15-keto- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -spiegels, gemeten tijdens de proliferatiefase, vertoonden geen significant verschil ten opzichte van de controlegroep

Verhoogde prostaglandinespiegels kunnen de fertiliteit negatief beïnvloeden door hun effect op de folliculogenese, het ovulatiemechanisme, de corpus luteumfunctie, de tubafunctie, het spermamigratiegedrag en het ovumtransport (KARIM en HILLIER, 1979, ARMSTRONG, 1981, BADAWAY e m , 1982)

2 4 Niet-hormonale eiwitten in de peritoneumvloeistof

Relatief weinig is bekend over de aanwezigheid en de concentraties van niet-hormonale eiwitten in de peritoneumvloeistof gedurende de menstruele cyclus

Maathuis e m (1973) maakten voor het eerst melding van deze in de peritoneumvloeistof gemeten niet hormonale eiwitten bij een kleine groep, waaruit bleek dat de totale eiwitconcentratie in de peritoneumvloeistof steeds lager was dan in het serum In een later onderzoek van Maathuis (1977) en Maathuis e m (1978) bij een grotere groep kon bevestigd worden dat de totale eiwitconcentratie gedurende de hele cyclus lager was in de peritoneumvloeistof (circa 40 g/l) dan in het serum (60 - 70 g/l) Laat in de proliferatiefase was de eiwitconcentratie in de peritoneumvloeistof lager dan in de andere fasen van de cyclus De serumconcentraties vertoonden geen cyclusaafhankelijk patroon Ook Koninckx e m (1979, 1980 b) maten steeds een lagere totale eiwitconcentratie in de peritoneumvloeistof in dezelfde concentratieverhoudingen tussen serum en peritoneumvloeistof Gedurende de luteale fase was de totale eiwitconcentratie significant hoger dan in de folliculaire fase, dit in tegenstelling tot de bevindingen van Maathuis (1977) en Maathuis e m (1978) Voor het steroidhormoonbindende globuline (SHBG) en het transcortine werden dezelfde p/s aangetoond als voor het totale eiwit (KONINCKX e m, 1979, KONINCKX e m 1980c)

Elektroforetisch onderzoek van de peritoneumvloeistof in de preovulatorie fase liet geen verschil zien in de verhoudingen van de eiwitfracties indien dit werd vergeleken met het serum (MAATHUIS e m , 1973) Aanvullend immuno-electroforetisch onderzoek toonde de aanwezigheid aan van de eiwitfracties genoemd in tabel 2 4 1 Het α_1 -lipoproteïne, het α_1 -A-glycoproteïne, het α_2 -haptoglobine, het α_2 -macroglobuline, het β -lipoproteïne en het IgA waren in relatief hogere concentraties aanwezig, indien vergeleken met het serum, terwijl het IgM vaak niet aantoonbaar was Over de herkomst en het eventuele cyclische gedrag van de verschillende eiwitten is niets bekend Op basis van theoretische overwegingen kan vanuit verschillende locaties en op verschillende wijzen een bijdrage verondersteld worden aan zowel de totale eiwitconcentratie als aan de verhoudingen tussen de verschillende eiwitten in de peritoneumvloeistof Tijdens de preovulatorie periode zal onder invloed van

Tabel 2 4 1

De diverse eiwitten in de peritoneumvloeistof zoals onderzocht door Maathuis e m (1973)

totaal eiwit	préalbumine	IgA
albumine	α_1 -lipoproteïne	IgG
α_1 -globulines	α_2 -A-glycoproteïne	IgM
α_2 -globulines	α_1 -B-glycoproteïne	α_2 -haptoglobine
β -globulines	β -transferrine	α_2 -macroglobuline
γ -globulines	β -haemopexine	β -lipoproteïne

een toenemende vaatwandpermeabiliteit een toenemende uitreding plaatsvinden van vloeistof en eiwitten (zie paragraaf 2 1). Ofschoon exsudatie vanuit het corpus luteum reeds werd beschreven (DONNEZ e m 1982), is tot dusver de rol die de vasculaire structuren hierin zouden kunnen spelen nog niet bestudeerd. Bovendien heeft een kwantificering van de verschillende eiwitten en hun verhoudingen in de peritoneumvloeistof nog niet plaatsgevonden.

In de literatuur worden wisselende opgaven gedaan van de totale eiwitconcentratie in de follikelvloeistof. Deze variëren van circa 50% (MANARANG - PANGAN en MENGE, 1971) tot ongeveer 100% van de serumconcentratie (SHALGI e m, 1973, VELAZQUEZ e m, 1977) zonder dat de ontwikkelingsfase van de follikel werd vermeld. De verhoudingen tussen de verschillende eiwitten zijn afhankelijk van hun molecuulgewicht en het ontwikkelingsstadium van de preovulatoire follikel. De concentraties van eiwitten met een hoog molecuulgewicht stijgen naarmate de follikel in diameter toeneemt (ANDERSEN e m, 1976). De oorzaak moet gezocht worden in een toename van de vaatwandpermeabiliteit (BURR en DAVIES, 1951, MOOR e m, 1975, BJERSING en CAJANDER, 1975). Stoffen met een molecuulgewicht van meer dan 10^6 , zoals het β -lipoproteïne, zijn echter niet aantoonbaar in de follikelvloeistof door het bestaan van een selectief filtratiesysteem (SHALGI e m, 1973, EDWARDS, 1974, ANDERSEN e m, 1976). De totale eiwitconcentratie in de follikelvloeistof wordt in belangrijke mate bepaald door de kleinmoleculaire eiwitten zoals het albumine, dat tengevolge van cumulatie in de follikelvloeistof vaak in hogere concentraties aanwezig is dan in het serum (EDWARDS, 1974, VELAZQUEZ e m, 1977). In de follikelvloeistof komen geen specifieke niet-hormonale eiwitten voor die niet in het plasma zijn terug te vinden (MANARANG - PANGAN en MENGE, 1971, SHALGI e m, 1973, ANDERSEN e m, 1976). Passage van eiwitten vanuit de preovulatoire follikelholte naar de peritoneumholte is nooit bestudeerd. Belangrijke concentratieveranderingen, veroorzaakt door bijmenging van relatief kleine hoeveelheden follikelvloeistof op het moment van de ovulatie (O'HERLIHY e m, 1980, KERIN e m, 1981, TESTART e m, 1982) zijn onwaarschijnlijk, terwijl wijzigingen in de onderlinge verhoudingen van de verschillende eiwitten niet uitgesloten zijn. Van de totale eiwitconcentraties gemeten in het tubasecreet worden nogal wisselende opgaven gedaan. Deze variëren van circa 15% tot 100% van de serumconcentratie. Ook over de relatieve verhoudingen tussen de diverse eiwitfracties bestaat geen eenduidige mening, ofschoon nagenoeg iedere serumfractie in het tubasecreet aantoonbaar is (LIPPES e m, 1972, MOGHISSI e m, 1970). Daar de tubasecreetproductie relatief gering is (LIPPES e m, 1972, SHAMS e m, 1977) is het niet waarschijnlijk dat de totale eiwitconcentratie van de peritoneumvloeistof hierdoor wezenlijk verandert, veranderingen in de onderlinge verhoudingen van de verschillende eiwitten in het verloop van de menstruele

cyclus zijn echter niet uitgesloten

Er bestaan aanwijzingen dat het uterussecret verantwoordelijk is voor de aanwezigheid van bepaalde eiwitten in de peritoneumvloeistof. Het is niet duidelijk in welke mate dit plaatsvindt in de verschillende cyclusfasen en voor welke fracties dit geldt (MAATHUIS, 1977)

Macrofagen in de peritoneumvloeistof zijn onder bepaalde omstandigheden in staat tot de synthese van eiwitten zoals proteïnasen. De eiwitsynthese in niet geactiveerde macrofagen zal echter gering zijn (DAVIES en ALLISON, 1976)

Uit het voorgaande is de door Maathuis (1977) en Maathuis e m (1978) waargenomen daling van de totale eiwitconcentratie laat in de proliferatiefase niet te verklaren. Dat de daling zou berusten op een verdunningseffect is in tegenspraak met de in het voorafgaande besproken theorie rond het ontstaan van de peritoneumvloeistof. De verhoogde eiwitconcentratie in de peritoneumvloeistof gedurende de luteale fase zoals beschreven door Koninckx e m (1979, 1980c) houdt mogelijk verband met een veranderde klaring van eiwitten onder invloed van het gewijzigde hormonale milieu. De functie van de verschillende eiwitten in de peritoneumvloeistof is niet duidelijk. Eiwitten in de follikelvloeistof en in het tubasecret kunnen mede verantwoordelijk zijn voor de capacitatie en de daaruit voortvloeiende acrosoomreactie van de spermatozoa (ROSADO e m, 1974). Echter, ook een decapaciterende werking van protease inhibitoren die in cyclusafhankelijke concentraties aanwezig zijn in het tubasecret, zou van belang kunnen zijn (STAMBAUGH e m, 1974)

2.5

Het haemoglobine en de haematocellulaire bestanddelen in de peritoneumvloeistof

De leukocyten beheersen in kwantitatieve zin het haematocellulaire beeld in de peritoneumvloeistof. Het aantal erythrocyten is van ondergeschikt belang. Kwantitatief onderzoek naar de aanwezigheid van trombocyten in de peritoneumvloeistof is voor zover bekend niet verricht.

Het gemiddelde haematocrietgehalte van de peritoneumvloeistof bedraagt maximaal 4 - 6% (KONINCKX e m, 1980c, HALME e m, 1982, MUSCATO e m, 1982). De differentiatie van het witte bloedbeeld laat een patroon zien dat sterk afwijkt van de bevindingen in het normale perifere bloed. Van het totale aantal leukocyten in de peritoneumvloeistof bestaat 60 - 90% uit monocyten en de rest zijn polynucleaire cellen en lymfocyten. Het absolute aantal macrofagen varieert van $0,42 \times 10^9/l$ tot $5,8 \times 10^9/l$ (VAN FURTH e m, 1979, HANEY e m, 1981, HALME e m, 1982, MUSCATO e m, 1982). Halme e m (1982) kwamen tot de conclusie dat het aantal macrofagen in de peritoneumvloeistof tot het tienvoudige toenam tijdens de menses, zonder dat in de rest van de cyclus significante fluctuaties waarneembaar waren. Bij patienten met afgesloten tubae is het aantal macrofagen verminderd, terwijl het aantal is toegenomen bij endometriosepatienten (HANEY e m, 1981, HALME e m, 1982). De peritoneumvloeistof van endometriosepatienten vertoonde een toegenomen fagocyterende activiteit, min of meer specifiek ten aanzien van spermatozoa. Deze is onafhankelijk van de aanwezigheid van bepaalde serumfactoren. Het is onduidelijk of dit veroorzaakt wordt door het toegenomen aantal macrofagen, een toegenomen activiteit per macrofaag of door beide factoren (MUSCATO e m, 1982).

Funktioneel zijn twee populaties macrofagen in de peritoneumvloeistof te onderscheiden. De eerste is een residente populatie met een lage "turn-over" en een lage aktiviteit. De tweede, exsudatieve populatie is samengesteld uit jonge peroxidase-positieve cellen die recent vanuit de bloedbaan naar de peritoneumholte zijn gemigreerd. Dit kan veroorzaakt worden door prikkeling van het peritoneum door al dan niet specifieke stimuli, zoals weefseltrauma (VAN FURTH e m , 1979), tumorcellen, bacteriën, spermatozoa, en endometriumcellen (HANEY e m , 1981, HALME e m , 1982). De macrofagen van de residente populatie kunnen niet differentiëren tot cellen met een hoge aktiviteit. Geaktiveerde macrofagen die behoren tot de exsudatieve populatie hebben verschillende functies, zoals het fagocyteren van cellulaire debris, van tumorcellen (WEINBERG e m , 1978, RUCO en MELTZER, 1978), bacteriën (MACKANESS, 1962), spermatozoa (AUSTIN, 1960, BEDFORD, 1965, MOYER e m , 1970) en oocyten (HURST e m , 1977). Zij functioneren meestal in een nauwe interactie met de lymfocyten die op hun beurt verantwoordelijk zijn voor de synthese en de secretie van factoren zoals de macrofaag "Migration Inhibiting Factor" (M I F) en de "Macrophage Activating Factor" (M A F) (WEINBERG e m , 1978, RUCO en MELTZER, 1975, METTLER en SCHIRWANI, 1975). Geaktiveerde macrofagen hebben niet alleen een fagocyterende functie maar synthetiseren tevens stoffen zoals proteinasen (BERCOVICI e m , 1975, DAVIES en ALLISON, 1976) en prostaglandinen (MYATT e m , 1975, FARZAD e m , 1977, KURLAND en BOCKMAN, 1978, BOCKMAN, 1981, BANKHURST e m , 1981). De prostaglandinen hebben een modulerende invloed op de lymfocyten- en macrofagenfunctie (BONNEY e m , 1980, BANKHURST e m , 1981).

Uit het vooraangaande kan geconcludeerd worden dat onder fysiologische omstandigheden de macrofagen in de peritoneumholte bij de vrouw behoren tot zowel de residente als de exsudatieve populatie. Chronische prikkeling van het peritoneum door tubasecreet en daarin aanwezige componenten zoals cellulaire debris, endometriumcellen en spermatozoa, geeft aanleiding tot de migratie van jonge peroxidase-positieve cellen uit de bloedbaan naar de peritoneumholte. Indien de peritoneumprikkeling is verminderd hetgeen voorkomt bij patienten met afgesloten tubae, geeft dit aanleiding tot een reductie van het aantal macrofagen. Bij toegenomen prikkeling zoals bij endometriose en retrograde menses zal het aantal toenemen. Een toegenomen aantal macrofagen in de peritoneumholte kan de fertiliteit beïnvloeden door toename van de proteinase- en prostaglandinespiegels, toegenomen spermafagie en door beschadiging van het al dan niet gefertiliseerde ovum (DAVIES en ALLISON, 1976, HURST e m , 1977, KURLAND en BOCKMAN, 1981, BOCKMAN, 1981, BANKHURST e m , 1981, HANEY e m , 1981, HALME e m , 1982).

Hoofdstuk 3

Materiaal en toegepaste methoden bij het experimentele onderzoek

3.1 Het onderzoekbestand

Het onderzoek vond plaats bij een groep vrouwen die de poliklinieken voor gynaecologie en obstetrie van het de Weverziekenhuis en van de St Elisabethkliniek, beide te Heerlen, bezochten in verband met een wens tot definitieve contraceptie. Zij kwamen allen in aanmerking voor een laparoscopische tubacoagulatie. Tevoren zijn zij door de onderzoeker uitvoerig mondeling ingelicht over de aard en duur van het onderzoek en zij stemden allen toe om hieraan deel te nemen.

De vrouwen dienden te voldoen aan de volgende selectiecriteria

- Definitieve contraceptiewens,
- Goede algemene gezondheid. Bij pre-operatieve anamnese en onderzoek mochten geen tekenen bestaan van een algemeen intern lijden zoals diabetes mellitus, hypo- of hyperthyreoidie, uremie, chronische leverziekten of maligniteiten,
- Geen abdominale of vaginale chirurgie van het onderbuikgebied (uitgezonderd de ongecompliceerde appendectomie),
- Geen verdenking op intra-abdominale pathologie op basis van anamnese en/of onderzoek,
- Leeftijd tussen 20 en 45 jaar,
- Een menstruele cyclus met een minimumduur van 23 dagen en een maximumduur van 32 dagen (TRELOAR e m , 1967),
- Een ongestoorde fertiliteitsanamnese. Zij dienden tenminste éénmaal bevallen te zijn van een levend geboren kind,
- Niet in de lactatieperiode. De lactatie behoorde minimaal zes weken gestaakt te zijn (ROLLAND e m , 1975),
- Geen medicatiegebruik in de cyclus van het onderzoek en de cyclus voorafgaand aan het onderzoek,
- Geen gebruik van hormonale contraceptiva. Na het staken van het hormonale contraceptivumgebruik moest tenminste een spontane menses hebben plaatsgevonden (RICE - WRAY e m , 1967, KLEIN en MISHELL, 1977, LAHTENMAKI e m , 1978, LAHTENMAKI e m , 1980),
- Geen IUCD gebruik tijdens de onderzoekscyclus

Honderdvijftien vrouwen zijn op basis van bovengestelde criteria geselecteerd. Enkele algemene gegevens staan vermeld in tabel 3.1.1 en 3.1.2

Tabel 3.1.1

Frequentieverdeling van enkele anamnestiche gegevens van de onderzochte groep, zoals de leeftijd op het moment van het onderzoek, de pariteit en de duur van de OAC-vrije periode

<i>Leeftijd (jaren)</i>	<i>aantal (n)</i>	<i>$\bar{x} \pm SD$</i>
20 - 24	2	
25 - 29	28	32,4 \pm 4,5
30 - 34	50	
35 - 39	29	
40 - 44	6	
<i>Pariteit</i>		
1	27	
2	68	2,0 \pm 0,7
3	16	
4	4	
<i>OAC-vrije periode (weken)</i>		
6	23	
7 - 12	11	18,3 \pm 11,0
13 - 18	8	
19 - 24	3	
≥ 25	70	

Tabel 3.1.2

Beschrijving van de duur en spreiding van de cycli voorafgaand aan de onderzoekscyclus bij de onderzochte populatie (n=115)

<i>Cyclusspreiding (dagen)</i>	<i>Cyclusduur (dagen)</i>				
	23 - 24	25 - 26	27 - 28	29 - 30	31 - 32
0 - 1	1	3	75	5	4
2 - 5	1	4	7	6	1
6 - 9		1	1	1	5
Totaal	2	8	83	12	10

3 2 Het verzamelen van de monsters

3 2 1 Het onderzoekschema

Tijdens een informatief gesprek op de polikliniek werd de patient op de hoogte gesteld van het te volgen onderzoekschema. Volgens afspraak namen zij contact op met de onderzoeker op de eerste menstruatiedag van de onderzoekscyclus. Op basis van de eerder opgenomen cyclusanamnese werd een schema opgesteld voor het verzamelen van de bloedmonsters in de periofolutoire periode, waarbij het eerste bloedmonster in principe verzameld werd ongeveer 4 dagen voor de te verwachten ovulatie. Ook werd op de eerste dag menses de datum vastgesteld waarop de laparoscopie zou plaatsvinden. Patiente werd verder gevraagd om de datum van de eerste menstruatiedag volgend op de laparoscopie nauwkeurig te registreren en aan de onderzoeker te melden, om zo de duur van de onderzoekscyclus te kunnen vaststellen.

3 2 2 De bloedmonsters

Alle bloedmonsters werden volgens het onderzoekschema verzameld. Bloedafname vond om de dag plaats, behalve in de fase van de laparoscopie. Dan werd zowel op de dag van, als op de dag voor en na de laparoscopie een bloedmonster afgenomen. De monsters werden in een beperkt interval van 10.00 uur tot 13.00 uur verzameld om de invloed van het 24-uurs ritme van prolactine (NOKIN, 1972, SASSIN e m, 1973) en van eventueel andere hormonen zo klein mogelijk te houden (MIDGLEY en JAFFE, 1968, LABORDE e m, 1976, SEIBEL e m, 1982). Geen van de onderzochte vrouwen werkte 's nachts.

De afname van de bloedmonsters vond steeds plaats bij de patiente aan huis, behalve in de fase van de laparoscopie. Het bloedmonster, verkregen op de dag van de laparoscopie, werd vlak voor de inleiding voor de narcose afgenomen. In totaal zijn per patiente zeven bloedmonsters verzameld. Bij elke bloedafname werd 20 ml ongestuwd bloed verkregen door punctie van de vena cubiti (Corvac Monoject[®], Brunswick, St. Louis, U.S.A.). Na stolling bij kamertemperatuur werd het bloed bij 1200 x g gedurende tien minuten gecentrifugeerd. Nadat het serum was afgepipetteerd, werd het verdeeld en ingevroren bewaard bij -70° C tot het moment van de bepaling.

Alle monsters van één vrouw werden in dezelfde meetserie onderzocht. Daarin werden de concentraties gemeten van FSH, LH, prolactine, 17 β -oestradiol, progesteron, totaal eiwit, albumine, evenals van de α_1 -, α_2 -, β - en γ -globulines. Het totale aantal bepalingen per onderzochte parameter in één onderzoekscyclus staat vermeld in tabel 3.2.2.1.

Tabel 3 2 2 1

Het totale aantal bepalingen verricht in serum gedurende de onderzoekscyclus per deelnemer

	<i>Buiten de fase van de laparoscopie</i>		<i>Tijdens de fase van de laparoscopie</i>		totaal
	(bepalingsinterval = 2 dagen)	dag vóór	dag van	dag na	
FSH	-	1	1	1	3
LH	-	1	1	1	3
prolactine	-	1	1	1	3
17 β -oestradiol	-	1	1	1	3
progesteron	4	1	1	1	7
totaal eiwit	-	-	1	-	1
albumine	-	-	1	-	1
α_1 -globulines	-	-	1	-	1
α_2 -globulines	-	-	1	-	1
β -globulines	-	-	1	-	1
γ -globulines	-	-	1	-	1

3 2 3 De peritoneumvloeistofmonsters

3 2 3 1 De laparoscopie

De laparoscopie vond plaats onder algehele anaesthesie. Om 22.00 uur op de vooravond van de geplande laparoscopie, kreeg iedere patiënte 2 mg flunitrazepam (Rohypnol[®], Hoffman - La Roche, Mijdrecht, Nederland) toegediend per os. Een half uur voor de inleiding van de narcose werd 0,5 mg atropine en 4 mg flunitrazepam intramusculair toegediend. Na inleiding van de narcose middels intraveneuze toediening van thiopental (Nesdonal[®], Rhône - Poulenc, Amstelveen, Nederland), 4 - 5 mg/kg lichaamsgewicht en suxamethonium dichloride, 0,75 mg/kg lichaamsgewicht, werd de patiënt geïntubeerd. Direct na de intubatie vond intraveneuze toediening plaats van fentanyl (Fentanyl[®], Janssen, Goirle, Nederland), 0,1 mg en pancronium (Pavulon[®], Organon Technika, Oss, Nederland), 0,02 mg/kg lichaamsgewicht. De narcose werd onderhouden met behulp van een mengsel van lachgas (N₂O) en zuurstof (O₂).

Na catheterisatie van de blaas is van een vaginaal of rectaal toucher afgezien om een hyperaemie in het kleine bekken te voorkomen. Na het inbrengen van een Veress naald, twee vingers onder linker ribbenboog, werd het pneumoperitoneum verder aangelegd met behulp van 3 l koolzuurgas (CO₂). Gedurende de periode van insufflatie verbleef de patiënte 3 minuten in 20° anti-Trendelenburgpositie, waarna de operatietafel gekanteld werd in 20° Trendelenburgpositie. Door middel van een kleine incisie in de navel is de trocar (11 mm, Richard Wolf, Knittlingen, West-Duitsland) en later een laparoscoop (10 mm, Lumina 180° optiek, Richard Wolf, Knittlingen, West-Duitsland) ingebracht. Een eerste inspectie van de genitalia interna en het kleine bekken geschiedde zonder manipulatie, waarna een kleine incisie werd gemaakt ter hoogte van het punt van Mc Burney (KLOK, 1974). Door deze incisie werd onder direct zicht een trocar (5 mm, Richard Wolf, Knittlingen, West-Duitsland) en later een bipolaire coagulatie tang volgens Semm (Richard Wolf, Knittlingen, West-Duitsland) geïntroduceerd. Na aspiratie van de peritoneumvloeistof zijn de genitalia

interna uitgebreid geïnspecteerd, waarna aansluitend een bipolaire tubacoagulatie uitgevoerd is. Bij de 115 laparoscopieën, die aldus zijn uitgevoerd, deed zich éénmaal een operatiecomplicatie voor in de vorm van een maagperforatie. Het onderzoek bij deze patiënte werd gestaakt. Alle andere laparoscopieën verliepen geheel ongecompliceerd, met name deed zich in geen enkel geval bloederige contaminatie voor ten gevolge van het inbrengen van de troicars.

3 2 3 2 Aspiratie en verwerking van de peritoneumvloeistof

Aspiratie van de peritoneumvloeistof vond plaats via het aspiratiekanaal van de bipolaire coagulatietaang volgens Semm in een wegwerpspuit met een inhoud van 20 ml (Monoject®, Brunswick, St. Louis, U.S.A.). Zowel het vocht uit de excavatio recto-uterina als uit de excavatio vesico-uterina werd geaspirceerd, waarna de hoeveelheid van het totale monster werd gemeten en overgebracht in een in een bad van smeltend ijs geplaatste kleine container. Direct werd 0,5 ml peritoneumvloeistof afgepipetteerd in een EDTA-K buis voor een haemoglobineconcentratiebepaling, een leukocyten- en een trombocytentelling en een differentiatie van het witte bloedcelbeeld. Deze buis werd bewaard bij kamertemperatuur tot het moment van de bepalingen op dezelfde dag dat het monster was afgenomen. Na centrifugatie van de resterende peritoneumvloeistof gedurende 10 minuten bij 1200 x g en 4°C werd het supernatant afgepipetteerd en verdeeld over de diverse buizen voor de bepaling van de concentratie van FSH, LH, prolactine, 17 β -oestradiol, progesteron, PGF_{2 α} , PGE₂, 6-keto-PGF-_{1 α} , TxB₂, totaal eiwit, albumine, α_1 -globulines, α_2 -globulines, β -globulines, γ -globulines, IgG, IgA, IgM, haptoglobine, zuur- α_1 -glycoproteïne, α_1 -antitrypsine, α_2 -macroglobuline, C₃, C₄ en het C-reactive protein (CRP). Het gedeelte van het supernatant dat bestemd was voor de bepaling van de prostaglandinen werd meteen na de centrifugatie diepgevroren in vloeibare stikstof (-196 °C) en samen met alle andere monsters bewaard bij -70° C tot het moment van de bepaling.

De tijd tussen de inleiding van de narcose en de aspiratie van de peritoneumvloeistof bedroeg maximaal 10 minuten (VON KAULLA e m, 1958, PECKHAM en KIEKHOFER, 1959, BAKER e m, 1969). Het tijdsverloop tussen de aspiratie van de peritoneumvloeistof en het overbrengen naar de diepvries bedroeg maximaal 20 minuten.

3 3 Hormoonbepalingen

3 3 1 Follikel Stimulerend Hormoon (FSH)

De concentraties van FSH werden rechtstreeks bepaald in serum en peritoneumvloeistof met behulp van de FSH (¹²⁵I) Radioimmunoassay Kit van Famos Diagnostica, Turku, Finland. Deze kit bevatte de volgende reagentia:

- Een antiserum dat in konijnen werd opgewekt tegen hoogzuiver humaan hypofysair FSH,
- Een met ¹²⁵I-gemerkt humaan hypofysair FSH preparaat,
- Zeven FSH standaarden van humaan hypofysaire oorsprong, gelyophiliseerd in IgG houdende buffer, voor het opstellen van de standaarddos-responslijn (meetbereik 1,5-150 IU/l) en geijkt tegen de WHO "First International Reference Preparation (IRP) of pituitary FSH and LH (ICSH), human, for bioassay" (MRC 69/104)
- Een tweede antilichaam (schaap anti-konijn-IgG) -polyethyleenglycol oplossing in buffer

voor het scheiden van de aan antiserum gebonden en vrije radioactiviteit De kruisreactie van dit systeem met de overige hypofysaire glycoproteïnehormonen is zeer laag 0,13% voor LH en 0,25% voor TSH, gemeten bij $B/B_0 = 0,5$ De gevoeligheid van de bepaling bedroeg 0,6 IU/l De precisie werd getoetst door het vaststellen van de "inter-assay" variabiliteit Daartoe werden drie verschillende serum pools met gemiddelde FSH waarden van 8,6, 16 en 31 IU/l in 9 opeenvolgende testseries doorgemeten De verkregen variatiecoëfficiënten bedroegen respectievelijk 11,1%, 9,8% en 8,1%

3 3 2 Luteïniserend Hormoon (LH)

De concentraties van LH werden rechtstreeks bepaald in serum en peritoneumvloeistof met behulp van de LH (^{125}I) Radioimmunoassay Kit van Famos Diagnostica, Turku, Finland Deze kit bevatte de volgende reagentia

- Een antiserum dat in konijnen werd opgewekt tegen een hoogzuiver humaan hypofysair LH preparaat,
- Een ^{125}I -gemerkt humaan hypofysair LH preparaat,
- Zeven LH standaarden van humaan hypofysaire oorsprong (opgelost in buffer met IgG als carriereiwit en gelyophiliseerd) voor het opstellen van de standaarddosis-responslijn (meetbereik 2,5-100 IU/l) en geijkt tegen de WHO "First International Reference Preparation (IRP) of pituitary LH, human, for immunoassay" (MRC 68/40),
- Een tweede antilichaam (schaap anti-konijn-IgG)-polyethyleenglycol oplossing in buffer voor het scheiden van de aan antiserum gebonden en vrije radioactiviteit Voor dit meetsysteem werd de specificiteit bij $B/B_0 = 0,5$ als volgt opgegeven 100% voor LH en hCG, 1,9% voor FSH en 4,0% voor TSH De gevoeligheid van de bepaling bedroeg 2,0 IU/l De precisie werd getoetst door het vaststellen van de "inter-assay" variabiliteit Daartoe werden drie verschillende serum pools, met gemiddelde LH spiegels van 2,5, 44 en 104 IU/l in 9 opeenvolgende sets van bepalingen doorgemeten De verkregen variatiecoëfficiënten bedroegen respectievelijk 15,5%, 9,2% en 10,5%

3 3 3 Prolactine (PRL)

De concentraties van PRL werden rechtstreeks bepaald in serum en peritoneumvloeistof met behulp van de Prolactin RIA van Abbott S A, Diagnostics Division Antwerpen, België Deze kit bevatte de volgende reagentia

- Een antiserum dat in konijnen werd opgewekt tegen humaan PRL,
- Een ^{125}I -gemerkt humaan PRL preparaat,
- Zes humaan PRL standaarden voor het opstellen van de standaard dosis-responslijn (meetbereik 0,086-2,75 IU/l) en geijkt tegen de WHO "First International Reference Preparation (IRP) of prolactine, human, for immunoassay" (MRC 75/504),
- Een tweede antilichaam (geit-anti-konijn-IgG) voor de scheiding van de aan antiserum gebonden en vrije radioactiviteit Alle benodigde reagentia bevinden zich in 0,1 M fosfaatgebufferde fysiologische zoutoplossing met daarin opgenomen 2,5% BSA en 0,1% natriumazide als preservatief Het meetsysteem vertoonde absolute specificiteit voor PRL Bij $B/B_0 = 0,5$ werden geen kruisreacties waargenomen met TSH, LH, FSH, hCG en ACTH De gevoeligheid van de bepaling bedroeg 0,04 IU/l De precisie werd getoetst

door het vaststellen van de "inter-assay" variabiliteit. Daartoe werden drie verschillende serum pools met gemiddelde PRL waarden van 0,110 IU/l, 0,410 IU/l en 0,920 IU/l in 18 opeenvolgende bepalingsseries doorgemeten. De verkregen variatiecoëfficiënten bedroegen respectievelijk 19,5%, 9,6% en 5,4%.

3.3.4 17 β -Oestradiol (E₂)

De concentraties van E₂ werden rechtstreeks bepaald in serum en peritoneumvloeistof met behulp van de ¹²⁵I-Oestradiol Direct Radioimmunoassay Kit van het Eidg. Institut für Reaktorforschung te Würenlingen, Zwitserland. Deze kit bevatte de volgende reagentia:

- Een antiserum dat in konijnen werd opgewekt tegen een complex van E₂₆-(o-carboxymethyl)-oxime-runderserumalbumine (BSA),
- Een ¹²⁵I-gemerkt E₂-6-(o-carboxymethyl)-oxime-histamine-preparaat,
- Zes in steroidvrij humaan serum opgeloste E₂-standaarden voor het opstellen van de standaarddosis-responslijn (meetbereik 0,037-3,67 nmol/l),
- Een aan vaste drager gekoppeld immunosorbent, bestaande uit aan latexdeeltjes covalent gebonden geit-anti-konijn-IgG, voor het scheiden van de aan antiserum gebonden en vrije radioactiviteit. Voor dit meetsysteem werd de specificiteit bij B/B₀ = 0,5 als volgt opgegeven: 100% voor E₂, 2% voor E₁ en E₃, en minder dan 0,1% voor ethinyloestradiol, progesteron, testosteron en androstaandiol. De gevoeligheid van de bepaling bedroeg 0,03 nmol/l. De precisie van de methode werd getoetst door het vaststellen van de "inter-assay" variabiliteit. Daartoe werden drie verschillende serum pools, met E₂ concentraties van 0,3, 1,3 en 2,3 nmol/l, in 15 opeenvolgende sets bepalingen doorgemeten. De verkregen variatiecoëfficiënten bedroegen respectievelijk 7,3%, 9,7% en 10,3%.

3.3.5 Progesteron (P)

De concentraties van P werden rechtstreeks bepaald in serum en peritoneumvloeistof met behulp van de Progesterone ¹²⁵I Radioimmunoassay Kit van Farnos Diagnostica, Turku, Finland. Deze kit bevatte de volgende reagentia:

- Een antiserum dat in konijnen werd opgewekt tegen een complex van 11 α -OH-P-hemisuccinaat(BSA),
- Een ¹²⁵I-gemerkt preparaat van 11 α -OH-P-hemisuccinaat-histamine in buffer. Deze oplossing bevatte tevens 17 α -OH-4-pregneen-20-yn-(2,3d)-isoxazol om de binding van P aan serum-eiwitten te onderdrukken,
- Zes in steroidvrij humaan serum opgeloste P-standaarden voor het opstellen van de standaarddosis-responslijn (meetbereik 1-100 nmol/l),
- Een bufferoplossing die het tweede antilichaam (schaap anti-konijn-IgG) bevatte en werd gebruikt voor het oplossen van het gevriesdroogde antiserum,
- Een polyethyleenglycol (PEG) oplossing in buffer voor het completeren van de scheiding tussen antiserum gebonden en vrije radioactiviteit. De specificiteit van het meetsysteem werd als volgt opgegeven:

Bij B/B₀ = 0,5 bedroeg de kruisreactie van P 100%, 75% voor 11 β -hydroxy-P, 8,8% en 7,1% voor respectievelijk 5 α - en 5 β -dihydro-P, en 1% voor een aantal hydroxyderivaten van P, voor enkele corticosteroiden, androgenen en oestrogenen. De gevoeligheid van de bepaling bedroeg 0,28 nmol/l. De precisie van de methode werd getoetst door het

vaststellen van "inter-assay" variabiliteit. Daartoe werden drie verschillende serumpools met P concentraties van 3,2, 12,4 en 50 nmol/l in 12 opeenvolgende sets van bepalingen doorgemeten. De verkregen variatiecoëfficiënten bedroegen respectievelijk 8,8%, 8,8% en 7,2%.

3.3.6 Matrixeffecten

Daar de samenstelling van peritoneumvloeistof afwijkt van de normale serumsamenstelling, met name voor de eiwitconcentratie, is gezocht naar het voorkomen van matrixeffecten bij de analyses van FSH, LH en prolactine.

Voor de bestudering van matrixeffecten is gebruik gemaakt van de officiële MRC preparaten voor FSH, LH en prolactine die verdund werden met peritoneumvloeistofmonsters van verschillende eiwitconcentratie waarbij een correctie werd uitgevoerd voor de in de peritoneumvloeistof aanwezige hormonen. De dosis-responslijn voor FSH, LH en prolactine verliep geheel identiek aan de standaarddosis-responslijn in het serum die geïjkt was tegen de WHO 'First International Reference Preparation' (IRP). Om soortgelijke effecten te bestuderen voor progesteron (P) en 17β -oestradiol (E_2) werden diverse monsters met verschillende eiwitconcentratie verdund met steroidvrij humaan serum. De concentraties van P en E_2 namen evenredig af met de verdunningsfactor. Concluderend kan gesteld worden dat, ofschoon de samenstelling van peritoneumvloeistof afwijkt van de serumsamenstelling, dit geen effect heeft gehad op de metingen voor FSH, LH, prolactine, P en E_2 , zodat een eventuele correctie van de meetresultaten niet noodzakelijk was.

3.4 De prostaglandinebepalingen: PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ en TxB_2

De concentraties van PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ en TxB_2 werden bepaald in peritoneumvloeistof met behulp van de methode beschreven door Thomas e a. (1978a,b). De gevolgde procedure is gebaseerd op extractie van aangezuurde peritoneumvloeistofmonsters met ethylacetaat, gevolgd door gelfiltratie van het gedroogde ethylacetaatextract over een kolom Sephadex G₂₅ (Pharmacia Fine Chemicals AB, Uppsala, Zweden). In het verkregen, gezuiverde laagmoleculaire effluent worden de procedurele verliezen van de bewerking vastgesteld en tevens de concentraties van de vier prostaglandinen gemeten met behulp van specifieke radioimmunologische bepalingen. De benodigde antisera werden in konijnen opgewekt tegen BSA-conjugaten van de overeenkomstige prostaglandinen, terwijl als radioactief reagens voor elk van deze bepalingen een op 7 à 8 plaatsen getritieerd prostaglandinepreparaat werd gebruikt. Het 3H - PGE_2 en 3H - $PGF_{2\alpha}$ was afkomstig van Amersham International plc (Amersham, Engeland) en de overeenkomstige preparaten van 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ en TxB_2 werden geleverd door New England Nuclear Chemicals GmbH (Dreieichenhain, West-Duitsland). De scheiding van aan antiserum gebonden en vrij radioactief gemerkt PG werd bewerkstelligd met een polyethyleenglycoloplossing in buffer. Het meetbereik van de standaard-dosisresponslijn in de PGE_2 -bepaling bedroeg 1-150 fmol/buis, in de $PGF_{2\alpha}$, 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ - en TxB_2 -bepalingen respectievelijk 10-1500, 20-3000 en 10-1500 fmol/buis. De ondergrens van de bepalingen, die werd vastgesteld bij $B/B_0 = 0,9$ bedroeg 1,2 fmol PGE_2 , 11,3 fmol $PGF_{2\alpha}$, 10,0 fmol 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ en 8,4 fmol TxB_2 /buis.

De specificiteit van de vier PG bepalingen werd vastgesteld met behulp van PG standaarden, afkomstig van Upjohn Co. (Kalamazoo, Michigan, U.S.A.). In elk van de vier systemen werd kruisreactie van de belangrijkste prostaglandinen gemeten bij $B/B_0 = 0,5$. Tabel 3.4 geeft een overzicht van de gevonden kruisreacties uitgedrukt in procenten.

De precisie van de prostaglandinebepalingen werd getoetst door het vaststellen van de "intra-" en "inter-assay" variabiliteit, berekend volgens de methode beschreven door Rodbard (1974). De benodigde gegevens werden verkregen door in 10 opeenvolgende bepalingen de PG concentraties van een urinepool te meten. De intra- en inter-assay variabiliteit voor de bepalingen van PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ en TxB_2 bedroegen in deze volgorde 6,4 en 15%; 5,3 en 11,0%; 7,3 en 9,6%; 8,1 en 12,5%.

Tabel 3.4

Specificiteit van de toegepaste antisera in de prostaglandinebepalingen

<i>Kruisreagerend Prostaglandine</i>	<i>Kruisreactie (%) bij $B/B_0 = 0,5$ in systeem</i>			
	PGE_2	$PGF_{2\alpha}$	6-Keto- $PGF_{1\alpha}$	TxB_2
PGA_1	< 0,01	< 0,1	< 0,05	< 0,01
PGB_1	< 0,01	< 0,1		
PGE_1	10,5	0,1	12,8	< 0,01
PGE_2	100	0,1	1,4	0,08
$PGF_{1\alpha}$	0,05	17		< 0,01
$PGF_{2\alpha}$	0,44	100	7,4	0,08
$DHKEGE_2^*$			< 0,05	< 0,01
$DHKEGE_{2\alpha}^{**}$		< 0,1	< 0,05	< 0,01
6-keto- $PGF_{1\alpha}$			100	< 0,01
TxB_2			0,05	100

* 13,14-dihydro-15-keto PGE_2

** 13,14-dihydro-15-keto $PGF_{2\alpha}$

3.5 Niet-hormonale eiwitbepalingen

3.5.1 De totale eiwitconcentratie in serum en peritoneumvloeistof

De totale eiwitconcentratie in de serum- en peritoneumvloeistofmonsters zijn bepaald met behulp van de biureetmethode (GORTER en DE GRAAF, 1955; RICHTERICH, 1971a) in de Cobas Bio Centrifugal Analyzer (Hoffman-La Roche, Basel, Zwitserland). Het principe van de bepalingmethode is gebaseerd op de colorimetrische meting van de intensiteit van een kleurreactie tengevolge van een complexvorming tussen eiwitten en koperionen in alkalisch milieu. De concentraties worden berekend uit extincties gemeten voor de standaardmonsters. De precisie van de methode werd bepaald door het vaststellen van de "inter-assay" variabiliteit. Deze bedroeg voor de bovenbeschreven methode 1,8%.

3 5 2 Eiwitten in serum en peritoneumvloeistof na elektroforetische scheiding

Bij dit onderzoek naar de eiwitconcentraties in het serum en peritoneumvloeistof is gebruik gemaakt van hun karakteristieke elektroforetische eigenschappen (KOHN, 1957, KAPLAN en SAVORY, 1965) Het principe van de methode berust op de verschillen in negatieve lading die de eiwitten hebben bij pH = 8,6 Na de elektroforese wordt de folie gekleurd in amido-zwart oplossing (E Merck, Darmstadt, West-Duitsland) en de kleurintensiteit van de gescheiden fracties wordt densitometrisch bepaald Op basis van de vooraf bepaalde totale eiwitconcentratie vindt de berekening van de absolute concentraties van het albumine, de α_1 -globulines, de α_2 -globulines, de β -globulines en de γ -globulines plaats

3 5 3 Eiwitten in de peritoneumvloeistof na scheiding door middel van radiale-immunodiffusie

De concentraties van IgA, IgG, IgM, haptoglobine, zuur- α_1 -glycoproteïne, α_1 -antitrypsine, α_2 -macroglobuline, C₃, C₄ en CRP in de peritoneumvloeistof zijn bepaald met behulp van enkelvoudige radiale-immunodiffusie (MANCINI e m , 1965) Het meetprincipe berust op de radiale diffusie en precipitatie van de te bepalen eiwitten met het corresponderende monospecifieke antiserum van bekende concentratie in agarosegel (M-Partigen en LC-Partigen immunodiffusieplaten, Behring Institut, Hoechst, Amsterdam, Nederland) De precisie van de gevolgde meetmethode werd bepaald door het vaststellen van de 'interassay' variabiliteit Deze is weergegeven in tabel 3 5 3 voor de diverse eiwitten

Tabel 3 5 3

De "inter-assay" variabiliteit (IAV) voor de eiwitbepalingen in de peritoneumvloeistof na radiale-immunodiffusie

<i>Parameter</i>	<i>IAV (%)</i>
IgA	2,5
IgG	2,3
IgM	3,0
haptoglobine	4,3
zuur- α_1 -glycoproteïne	2,3
α_1 -antitrypsine	3,9
α_2 -macroglobuline	7,5
C ₃	5,5
C ₄	4,6
CRP	6,4

3 6 Haematologische bepalingen in de peritoneumvloeistof

3 6 1 Bloedceltelling in de peritoneumvloeistof

Leukocyten en thrombocyten zijn geteld uit EDTA-K peritoneumvloeistof, met behulp van de automatische haematologie analyser ELT-8 (Ortho-Instruments, Westwood, U S A) In een normaal bloedmonster worden met behulp van deze analyser $7 \cdot 10^3$ leukocyten en 10^5 thrombocyten geteld in een meting Daar in de peritoneumvloeistof relatief weinig thrombocyten voorkomen werd de betrouwbaarheid van de analyse gecontroleerd door bloedmonsters van bekende samenstelling te verdunnen De aldus verkregen ijklijn verliep lineair en door het nulpunt Het gemeten aantal cellen bij sterke verdunning was conform de metingen in een telkamer Alle peritoneumvloeistofmonsters werden in duplo geanalyseerd

3 6 2 Differentiatie van het witte bloedcelbeeld in de peritoneumvloeistof

Bij het maken van de preparaten is gebruik gemaakt van de zogenaamde "sedimentatiemethode" Het doel van deze methode is een preparaat te maken, waarbij de optimale vorm van de cellen behouden blijft Bij toepassing van deze methode wordt geen directe druk op de cellen uitgeoefend, zodat beschadiging minimaal blijft Na verwijdering uit de sedimentatiekamer is het preparaat met methanol gefixeerd en na drogen gekleurd met eosine-methyleenblauw (May-Grunwald en Giemsa, E Merck, Darmstadt, West-Duitsland)

Van elk monster peritoneumvloeistof zijn twee preparaten gemaakt ter differentiatie van het witte bloedcelbeeld, waarbij de aandacht vooral gericht werd op de aanwezige monocyt en macrofagen Het absolute aantal macrofagen is berekend uit het totale aantal leukocyten en het percentage berekend uit het differentiatiepreparaat

3 6 3 Haemoglobineconcentratie in de peritoneumvloeistof

De haemoglobineconcentratie is gemeten in EDTA-K peritoneumvloeistof Daar het aantal erythrocyten in de peritoneumvloeistof gering is, werd gekozen voor een bepalingsmethodiek met een lage detectiegrens Het principe van de meetmethode is gebaseerd op de omzetting van haemoglobine in haemoglobinecyanide, waarvan de concentratie spectrofotometrisch bepaald kan worden bij 540 nm en 680 nm De ondergrens van deze meetmethode ligt bij 3,1 nmol/l (RICHTERICH, 1971b)

3 7 Statistische methoden

Voor de beschrijving van het verloop van de hormonale parameters gemeten in het serum, is door ons gebruik gemaakt van de mediaan, het minimum en het maximum en van P_5 (het vijf procent punt), P_{50} (het vijftig procent punt) en P_{95} (het vijfennegentig procent punt) Dit is aldus uitgevoerd omdat de verdeling van de op een zekere cyclusedag gemeten concentraties afwijkt van de normale verdeling, waardoor de verdeling niet meer beschreven

kan worden enkel door middel van het gemiddelde en de standaarddeviatie, zoals toegestaan is bij een normale verdeling (KLETZKY e.m., 1975; ROLLAND e.m., 1980).

Om bovenstaande redenen is voor de beschrijving van het verloop van de niet-hormonale parameters in het serum en alle parameters geanalyseerd in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus ook gebruik gemaakt van de mediaan-, minimum- en maximumwaarden (zie ook de appendix). Daarnaast is het steekproefgemiddelde en de standaarddeviatie ook vermeld, om in sommige gevallen een vergelijking met de literatuur te vereenvoudigen.

De gegevens voortkomend uit de peritoneumvloeistofmetingen zijn als volgt geanalyseerd. Om de nulhypothese "De verdeling van de concentratie van een zekere parameter in de peritoneumvloeistof is dezelfde voor elk der cyclusfasen" te toetsen, is gebruik gemaakt van de toets van Kruskal-Wallis. Is het resultaat van deze toetsing significant (dat wil zeggen, $p \leq 0,05$) dan wordt geconcludeerd dat de verdeling van de betreffende concentraties in de onderzochte periode fase-afhankelijk is. Een nadere specificering van deze fase-afhankelijkheid wordt beschreven door paarsgewijze de cyclusfasen te vergelijken met behulp van de Wilcoxon-tweestekproeftoets. De resultaten van deze paarsgewijze vergelijkingen worden separaat vermeld in de figuren, indien de betreffende p-waarden van de Wilcoxontoets kleiner zijn dan of gelijk zijn aan 0,10. Met behulp van deze rekenkundige bevindingen en het mediane verloop kan tot een verantwoorde beschrijving van het verloop in de onderzochte periode van de cyclus gekomen worden.

Per parameter (variabele) wordt derhalve steeds vermeld:

- Overzicht van het aantal vrouwen waarvan gegevens voorhanden zijn en het resultaat van de Kuskal-Wallistoets;
- Figuur met gemiddelde en mediaan verloop in de onderzochte periode van de cyclus;
- Tabel met dié resultaten van de Wilcoxontoetsen (vergelijking van een tweetal fasen onderling) waarvoor $p \leq 0,10$;
- Beknopte beschrijving van het cyclusverloop in de tekst.

Vanwege de geringe informatie die grafische weergave biedt indien een fase-afhankelijkheid niet aantoonbaar is voor de onderzochte periode, zal voor deze parameters worden volstaan met het in tabelvorm presenteren van de gegevens. Deze wijze van verwerking is gekozen omdat à priori geen beschrijving van het verloop in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de cyclus gegeven was en een eerste voorzichtige beschrijving van het verloop aan de hand van onderzoeksgegevens derhalve geboden is.

Voor elke parameter staan de gegevens, voor zover ze niet terug te vinden zijn in een hoofdstuk, nader gespecificeerd in de diverse appendices die bij een hoofdstuk horen.

Hoofdstuk 4

Het verloop van de hormonale en niet-hormonale parameters in het serum en de bevindingen bij laparoscopische inspectie van de genitalia interna

4.1 De menstruele cyclus

De duur van de onderzoekscyclus staat vermeld in tabel 4.1.1. Tevens is de gemiddelde cyclusduur van de voorafgaande cycli weergegeven. Bij het vaststellen van de duur van de voorafgaande cycli zijn geen specifieke criteria gehanteerd waaraan de door de patiënt gegeven informatie moest voldoen. Bij 110 van de in totaal 115 onderzochte vrouwen was het mogelijk de duur van de onderzoekscyclus te bepalen. Bij 5 vrouwen was dit onmogelijk door het ontbreken van gegevens omtrent de datum van menses volgend op de laparoscopie. Achttien patiënten (16%) hadden een onderzoekscyclus die korter dan 23 of langer dan 32 dagen was. Deze groep zal in paragraaf 4.5 aan een nadere analyse onderworpen worden. De gemiddelde duur van de onderzoekscyclus is bijna 28 dagen .

Tabel 4.1.1

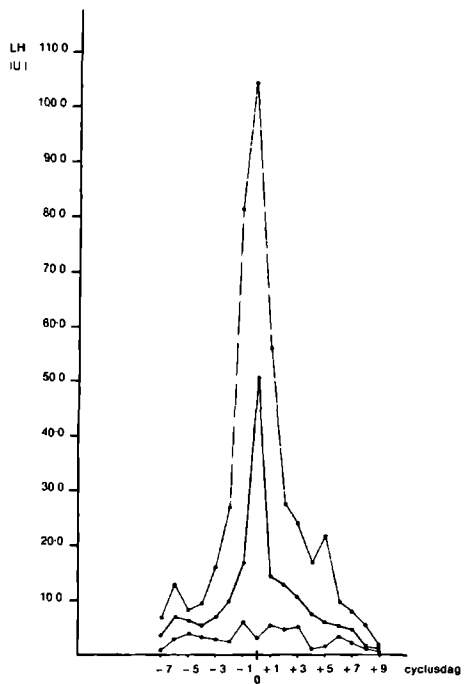
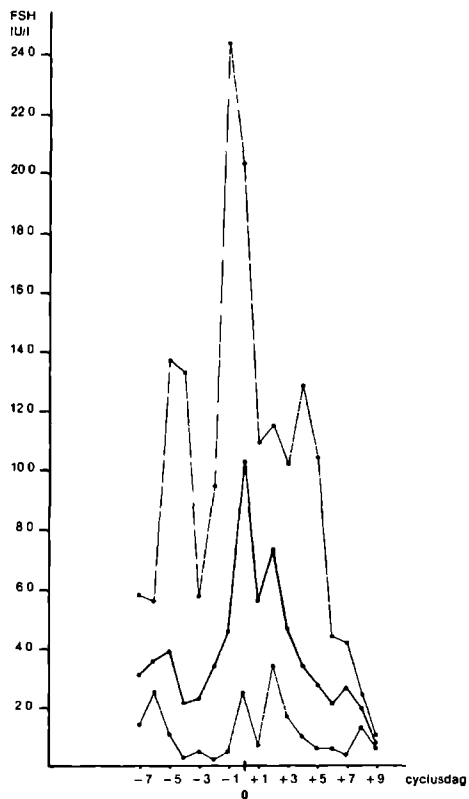
De duur van de onderzoekscyclus in de onderzochte populatie bestaande uit 115 vrouwen

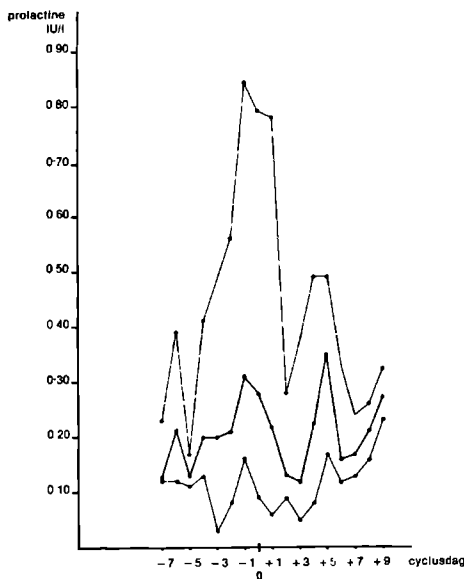
<i>cyclusduur (dagen)</i>	<i>voorafgaande cycli</i>	<i>onderzoekscyclus</i>
15 - 19		2
21 - 22		3
23 - 24	2	9
25 - 26	8	19
27 - 28	83	26
29 - 30	12	24
31 - 32	10	14
33 - 34		5
35 - 36		6
37 - 39		2
geen opgave		5
totaal	115	115
gemiddelde duur (\bar{x})		27,7
standaarddeviatie (SD)		5,1

Het cyclisch verloop van de hormonale parameters in het serum

De gegevens zijn separaat voor elk van de onderzochte hormonale parameters gerangschikt ten opzichte van de dag van de LH-piek, aangeduid als dag 0. De dag waarop de laparoscopie heeft plaatsgevonden in de onderzochte populatie varieert van dag -7 tot en met dag +9. De LH piek is gedefinieerd als die waarde, welke minstens driemaal zo groot is als het gemiddelde van de twee voorafgaande of opvolgende waarden, of minstens tweemaal zo groot is als het gemiddelde van de voorafgaande en aansluitende waarde in een reeks van drie opeenvolgende waarnemingen met tussenpozen van 24 uur bepaald. Het was mogelijk met behulp van deze criteria de LH-piek te detecteren in 26 LH-reeksen. Voor deze 26 patienten is de gemiddelde progesteronconcentratie op de dag van de LH piek berekend, waarbij progesteronwaarden groter dan 30 nmol/l zijn uitgesloten bij de berekening van het gemiddelde, daar bij het bereiken van deze waarde verondersteld mag worden dat de ovulatie reeds heeft plaatsgevonden (HULL e m , 1982). Vier reeksen zijn om deze reden niet gebruikt. De gemiddelde progesteronconcentratie berekend uit de resterende 22 waarnemingen bedraagt $6,2 \pm 0,5$ (SEM) nmol/l. Vanaf de dag voor de ovulatie tot en met enkele dagen daarna vertoont de progesteronconcentratie een exponentiele stijging. Uit deze waarden kan door logaritmische interpolatie de dag bepaald worden waarop de progesteronconcentratie de serumwaarde 6,2 nmol/l bereikt (HILGERS e m , 1978, ROUMEN, 1980). Op deze wijze is bij 78 vrouwen alsnog dag 0 berekend. Voor 15 patienten (13%) van de 115 is deze methode van klassificeren niet mogelijk of betrouwbaar gebleken, zodat bij deze patienten de bepalinguitkomsten niet ten opzichte van dag 0 gerangschikt konden worden. In de progesteronreeksen van deze patienten zijn twee patronen te onderscheiden. Het eerste patroon vertoont in de hele reeks lage preovulatorische waarden, zonder een stijgende of dalende tendens. Elf patienten vertoonden dit progesteronprofiel. Het tweede patroon laat hoge progesteronwaarden zien, boven 30 nmol/l, al dan niet gevolgd door een dalende tendens in de reeks. Drie patienten vertoonden een dergelijk profiel. Een progesteronreeks was niet compleet door het ontbreken van verschillende waarnemingen, waardoor het herkennen van een patroon niet mogelijk was. De patienten die het eerste patroon vertoonden, zijn in de preovulatorische periode van de cyclus onderzocht of ovuleerden niet. De patienten, die het tweede genoemde patroon lieten zien zijn in de postovulatorische periode van de cyclus onderzocht. Daar voor deze 15 patienten geen rangschikking van de gegevens ten opzichte van de dag van de LH-piek kon plaatsvinden, zijn de onderzoeksgegevens van deze patienten niet meer gebruikt bij de verdere evaluatie van het onderzoekmateriaal.

Samenvattend verliep bij 100 vrouwen het aangeven van de dag van de LH-piek, direct of indirect bepaald, zonder problemen. Voor de beschrijving van het verloop van de hormonale parameters is alleen gebruik gemaakt van de waarnemingen gedaan op de dag van de laparoscopie en op de dag voorafgaande aan de laparoscopie, om de mogelijke invloed van de narcose uit te sluiten (NOEL e m , 1972, AONO e m , 1976, SOULES e m , 1980). De verdeling van de op een zekere cyclisdag gemeten concentraties van de hormonale parameters wijkt af van de normale verdeling. Het gevolg hiervan is, dat de verdeling van de serumconcentraties niet meer beschreven kan worden enkel door middel van het gemiddelde en de standaarddeviatie, zoals het geval is bij een normale verdeling (KLETZKY e m , 1975, ROLLAND e m , 1980). De beschrijving van het verloop in de hormonale





Figuur 4.2.1

Het verloop van de concentraties der hypofysaire glycoproteïnen en polypeptiden in het serum gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus, gekarakteriseerd door minimum-, mediaan- en maximumwaarden

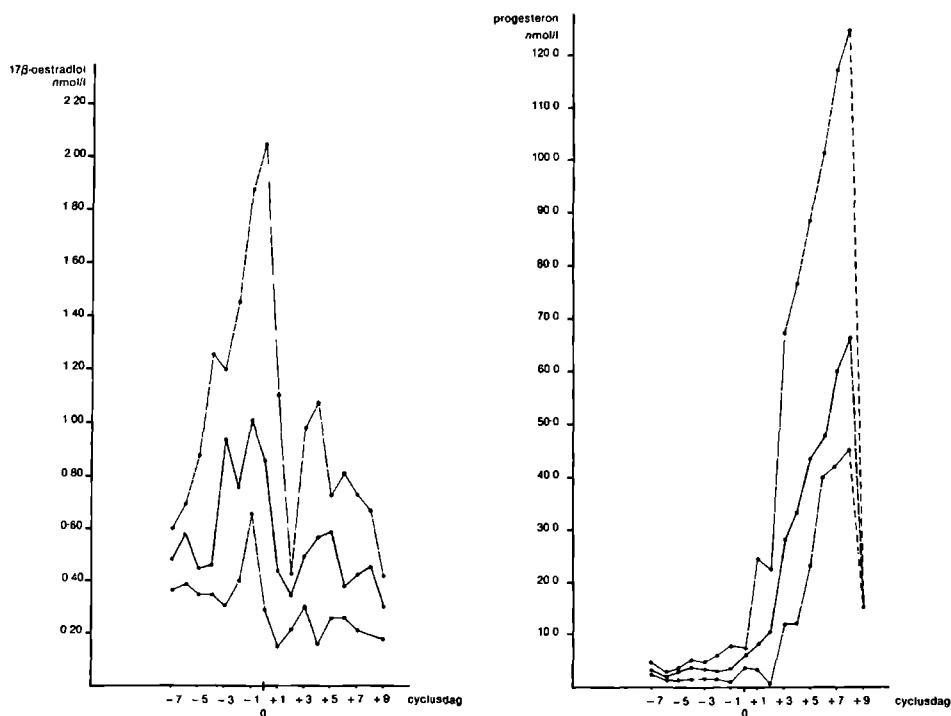
serumwaarden vindt plaats vanaf dag -7 tot en met dag +9 en is grafisch weergegeven in figuur 4.2.1 en figuur 4.2.2. De oorspronkelijke gegevens betreffende het verloop van FSH, LH, prolactine, 17β -oestradiol en progesteron staan weergegeven in de met de figuren corresponderende appendices. Bij de beschrijving van het verloop van de prolactineconcentratie in het serum zijn vier waarnemingen uitgesloten.

De prolactineconcentraties waren in deze gevallen groter dan of gelijk aan 2,0 IU/l. De voorafgaande en aansluitende prolactinewaarden bij deze patiënten waren echter kleiner dan 1,0 IU/l. Bij de 100 onderzochte patiënten is verder in geen enkel geval een waarde gemeten hoger dan 0,84 IU/l. Prolactinespiegels hoger dan 1,0 IU/l kunnen leiden tot een verkorting van de luteale fase, gecombineerd met een inadequate functie van het corpus luteum (SEPPALA e.m., 1976; BOHNET e.m., 1976; DEL POZO e.m., 1979) en moeten derhalve als pathologisch worden beschouwd. Het betreft hier echter incidentele waarnemingen, die werden bepaald op de dag van de laparoscopie, terwijl de prolactineconcentraties op de dag voor en na de laparoscopie geheel normaal waren. De vier genoemde waarnemingen zijn derhalve niet betrokken bij de beschrijving van het verloop van de prolactineconcentratie, gezien hun invloed op de maxima. In de verdelingsvrije, statistische analyse zijn ze echter wel meeverwerkt.

De mediane waarde voor de FSH-concentratie bereikt vanaf een dieptepunt op dag -4 zijn top op dag 0. De waarde op dag 0 is ongeveer tweemaal zo hoog als op dag -1. Na dag 0 wordt op dag +6 dezelfde waarde bereikt als op dag -4. Hierna vindt een verdere daling plaats tot onder het niveau van de laagste waarde vóór dag 0.

Het verloop van de mediaan voor de LH-concentratie vertoont een progressieve toename vanaf dag -4 met een top op dag 0. De waarde op dag 0 is ongeveer driemaal zo hoog als

de waarde op dag -1. Na dag 0 wordt op dag +5 dezelfde waarde bereikt als op dag -4. De waarden op dag +1 en dag -1 zijn nagenoeg gelijk aan elkaar. De dalende tendens zet zich na dag +4 voort tot onder het niveau van de laagste waarden vóór dag 0. De mediane waarde voor de prolactineconcentratie vertoont vanaf dag -5 een constante stijging met een top op dag -1. De topwaarde is ongeveer tweemaal zo hoog als de waarde op dag -5. Vanaf dag -1 daalt de mediane waarde tot een minimum op dag +3, gevolgd door een stijging met een top op dag +5. De mediane waarde voor de 17β -oestradiolconcentratie laat, na lage beginwaarden, een stijging zien met een top op dag -1. Vanaf dag -1 vindt een constante dalende tendens plaats tot dag +2, gevolgd door een langzame stijging met een top op dag +5, waarna een daling volgt. De mediaanwaarde voor de progesteronconcentratie blijft op een constant laag niveau tot op dag -1. Vanaf dag -1 vindt een progressieve stijging plaats, waarbij de hoogste mediaanwaarde wordt bereikt op dag +8.



Figuur 4.2.2

Het verloop van de concentraties der hormonale steroïden in het serum gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus, gekarakteriseerd door minimum-, mediaan- en maximumwaarden

De concentraties van de niet-hormonale eiwitten in het serum tijdens het verloop van de cyclus

De concentraties van het totale eiwit, het albumine en de α_1 -, α_2 -, β - en γ -globulines zijn slechts gemeten op de dag van de laparoscopie. Noch de totale eiwitconcentraties, noch de concentraties van de elektroforetisch gescheiden eiwitfracties laten een fase-afhankelijk patroon zien in de onderzochte periode van de cyclus, zoals blijkt uit de p-waarden verkregen na toepassing van de Kruskal-Wallis toets. Een beschrijving van de verzamelde data en de resultaten van de Kruskal-Wallis toets staat weergegeven in tabel 4 3 1. De gemiddelde concentraties van het totale eiwit en de verschillende fracties in het serum verschillen niet van een referentiegroep, die is samengesteld uit 37 gezonde vrouwelijke bloeddonoren van het De Weverziekenhuis te Heerlen (tabel 4 3 1).

Tabel 4 3 1

De concentratie van de niet-hormonale eiwitten in het serum van de onderzoeksgroep (n=100) en de resultaten van een toetsing op de aanwezigheid van een fase-afhankelijk patroon

parameter	eenheid	onderzoeksgroep					referentiegroep*		
		\bar{x}	SD	min	med	max	toets van Kruskal-Wallis	x	SD
totaal eiwit	g/l	67,8	4,4	56,0	68,0	79,0	p=0,52	68,9	4,0
albumine	g/l	40,2	2,7	33,3	40,2	46,4	p=0,44	40,7	3,3
α_1 -globulines	g/l	2,6	0,4	1,7	2,5	4,5	p=0,91	2,2	0,4
α_2 -globulines	g/l	6,4	0,9	4,6	6,3	9,4	p=0,73	6,8	1,1
β -globulines	g/l	6,9	1,2	4,5	6,7	10,0	p=0,72	7,3	1,7
γ -globulines	g/l	11,6	2,1	8,2	11,6	17,6	p=0,67	11,9	2,7

* referentiegroep samengesteld uit gezonde vrouwelijke bloeddonoren (n=37) van het De Weverziekenhuis in Heerlen

Laparoscopische beoordeling van de genitalia interna

Tijdens de laparoscopische inspectie van de genitalia interna is vooral aandacht besteed aan de beoordeling van de ovaria. Bij de beschrijving van de macroscopische, cyclusafhankelijke ovariummorfologie is onderscheid gemaakt tussen de preovulatoire of follikulaire structuren en de postovulatoire of luteale structuren. De laatstgenoemde structuren zijn bekeken op de aanwezigheid van een ovulatiestigma. Het "stigma" is gedefinieerd als een opening van 1 a 2 millimeter in diameter in het oppervlak van een luteale structuur, op de plaats waar het ovum de follikel heeft verlaten (MOTTA en VAN BLERKOM, 1975, VANRELL *et al.*, 1982). In geval van twijfel over de aanwezigheid van een "stigma" is de luteale structuur geclassificeerd als "zonder stigma". Wanneer verschillende structuren herkenbaar waren is

gekozen voor de ovariumfysiologisch gezien dominante structuur Tabel 4 4 1 vermeldt de cyclusafhankelijke ovariumstructuren, waargenomen bij 99 laparoscopieën en gerangschikt ten opzichte van dag 0, gedefinieerd als de dag van de LH-piek Bij een patiënte (nr 008, dag -6) zijn de ovaria niet voldoende gedetailleerd beschreven, waardoor een classificatie van de ovariummorfologie achterwege is gebleven

In 87% van de 99 laparoscopieën is een cyclusafhankelijke ovariumstructuur waargenomen Dit gold in de periode voor dag 0 bij 73% van het totale aantal verrichte laparoscopieën in die periode en in de periode vanaf dag 0 bij 94% van het totale aantal laparoscopieën verricht in die periode (tabel 4 4 2) Vanaf dag 0 zijn 69 laparoscopieën verricht, waarbij in 62% van de gevallen een luteale structuur is herkend, 16% met en 46% zonder stigma De bevindingen zijn nog eens apart gezien vanaf dag +3, omdat vanaf deze dag mag worden aangenomen dat alle ovulaties plaatsgevonden hebben (WHO TASK FORCE INVESTIGATORS, 1980), en verder omdat een vergelijking met de in de literatuur

Tabel 4 4 1

De cyclusafhankelijke ovariumstructuren, waargenomen bij laparoscopie, verdeeld per cyclusdag en gerangschikt ten opzichte van dag 0

<i>cyclusdag</i>	<i>totaal aantal laparoscopieën</i>	<i>aantal folliculaire structuren</i>	<i>aantal luteale structuren</i>		<i>aantal waarbij geen structuur is waargenomen</i>
			<i>met stigma</i>	<i>zonder stigma</i>	
- 6	2	2			
- 5	2				2
- 4	3	3			
- 3	3	1			2
- 2	8	6			2
- 1	12	10			2
0	7	5		2	
+ 1	25	10	5	7	3
+ 2	3			3	
+ 3	3		2		1
+ 4	11	2	3	6	
+ 5	10	1		9	
+ 6	3	1		2	
+ 7	3	2		1	
+ 8	2	1		1	
+ 9	2		1	1	
	99	44	11	32	12

Tabel 4 4 2

De verdeling van de cyclusafhankelijke ovariumstructuren over drie periodes te weten, de periode voor dag 0, de periode vanaf dag 0 tot en met dag +9 en de periode vanaf dag +3 tot en met dag +9

<i>periode</i>		<i>totaal aantal laparoscopieën</i>	<i>cyclusafhankelijke ovariumstructuren</i>		<i>folliculaire structuren</i>	<i>luteale structuren</i>		
			<i>waargenomen</i>	<i>niet waargenomen</i>		<i>totaal</i>	<i>met stigma</i>	<i>zonder stigma</i>
		<i>n</i>	<i>% (n)</i>	<i>% (n)</i>	<i>% (n)</i>	<i>% (n)</i>	<i>% (n)</i>	<i>% (n)</i>
voor dag	0	30	73 (22)	27 (8)	73 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
vanaf dag	0	69	94 (65)	6 (4)	32 (22)	62 (43)	16 (11)	46 (32)
vanaf dag	+3	34	97 (33)	3 (1)	21 (7)	76 (26)	18 (6)	59 (20)

vermelde gegevens dan beter mogelijk is. Bij de 34 laparoscopieën die vanaf dag +3 verricht zijn, is in 97% van de gevallen een cyclusafhankelijke ovariumstructuur waargenomen, waarvan 21% folliculaire en 76% luteale structuren waren. Bij de luteale structuren werd in 18% wel een stigma en in 59% geen stigma gezien (tabel 4 4 2). Gedurende vijf laparoscopieën zijn afwijkingen aan de genitalia interna geconstateerd. Nadere specificaties staan vermeld in tabel 4 4 3.

Tabel 4 4 3

Specificaties van de afwijkingen aan de genitalia interna, geconstateerd tijdens laparoscopie bij vijf patienten uit de onderzoeksgroep

<i>Patient nr</i>	<i>cyclusdag</i>	<i>ovariumstructuur</i>	<i>Afwijkingen genitalia interna</i>
015	+2	luteaal zonder stigma	Eén subserous myoom Ø 2 cm op de fundus uteri
021	+4	luteaal zonder stigma	Eén subserous myoom Ø 1 cm op de achterwand van de uterus
067	+1	geen cyclusafhan- kelijke structuur waargenomen	Enkele dunne perifimbriële adhaesies. Ampullaire uiteinde tuba geheel vrij
068	+7	folliculair	Vergroeiing van het omentum majus met het ligamentum infundibulo-pelvicum rechts Ampullaire uiteinde tuba geheel vrij. Gehele ovariumoppervlakte vrij
103	+4	luteaal met stigma	Drie speldeknoopgrote endometriose- knobbeltjes op het ligamentum sacro-uterinum rechts. Geen histologische bevestiging middels proefbiopsie

De duur van de onderzoekscyclus van 18 patienten uit de totale onderzochte populatie ($n = 115$) voldoet strikt genomen niet aan de criteria gesteld voor de duur van een normale cyclus (TRELOAR e m , 1967) Deze cycli mogen dan ook niet zonder meer als "normaal" beschouwd worden In een soortgelijk onderzoek met nagenoeg dezelfde selectiekriteria zijn nog sterkere variaties in de cyclusduur gevonden, variërend van 21 tot 57 dagen (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m , 1978) De verandering van de cyclusduur bij de patienten die deelnamen aan het onderzoek kan vele oorzaken hebben, afgezien van de afwijkingen veroorzaakt door het niet correct vermelden van de eerste dag menses van de onderzoekscyclus en de daarop volgende cyclus Veranderingen in de cyclusduur kunnen veroorzaakt worden door emotionele stress of veranderingen in de omgeving en klimaat (ROWELL, 1970, MATSUMOTO e m , 1968, PRESTON e m , 1973, YEN, 1978) waarbij voornamelijk de lengte van de follikulaire fase verandert Dit alles op basis van een centrale verandering van de cyclische patronen voor de FSH en/of LH secretie, al dan niet in combinatie met lichte vormen van hyperprolactinaemie Dit kan aanleiding geven tot een insufficiëntie en een verkorting van de luteale fase (McNATTY e m , 1974, McNATTY e m , 1975a, TYSON e m , 1975) Psychische stress kan leiden tot een verhoogde secretie van niet alleen ACTH maar ook van prolactine en groeihormoon (YEN, 1978a, TRIGRANIAN e m , 1980) Prolactine kan een lokale inhibitie bewerkstelligen van de steroidsecretie in het ovarium (McNATTY e m , 1974) Toxische invloeden op het ovarium en op het hypothalaam-hypofysairstelsel, uitgaande van stoffen die gebruikt worden voor de inleiding en het onderhouden van de narcose, kunnen leiden tot een voorbijgaande of langdurige concentratieverandering van ovariele steroiden, gonadotrofinen en prolactine De inhiberende invloed van de narcose op de gonadotrofinespiegels treedt alleen peroperatief op, waarschijnlijk ten gevolge van een verhoogde peroperatieve prolactinespiegel die de LHRH-productie verlaagt Het herstel treedt echter binnen 24 uur op (CHARTERS e m , 1969, SOULES e m , 1980, KNOBIL, 1980) De verminderde steroidconcentraties kunnen het gevolg zijn van een toename van de prolactinespiegels, waargenomen tijdens de inleiding van de narcose en gedurende een chirurgische ingreep (NOEL e m , 1972, SOWERS e m , 1977, SOULES e m , 1980) Deze veranderingen zouden niet ontstaan na het toedienen van een premedicatie in de vorm van benzodiazepine derivaten en atropine zoals heeft plaatsgevonden in het eigen onderzoek (hoofdstuk 3 2 3 1) (NOEL e m , 1972) De suppressieve invloed van narcotica en sedativa op de progesteronconcentratie is alleen significant van dag +1 tot en met dag +5 (SOULES e m , 1980) De progesteronwaarden behorend bij de LH-piek (dag 0) bij postoperatieve patienten verschillen niet significant van de gemeten waarden bij een controlegroep Het gebruik van de drie LH-waarden en de bij de LH-piek behorende progesteronwaarden voor de berekening van de gemiddelde progesteronwaarden op de dag van de LH-piek wordt dus niet beperkt door een invloed die uitgaat van de narcose Voor de karakterisering van het verloop van de hormonale serumparameters is in geen geval gebruik gemaakt van peroperatieve of postoperatieve waarnemingen Akute, evenals langdurige veranderingen in de concentraties van steroiden, gonadotrofines en prolactine kunnen leiden tot veranderingen in de cyclusduur Bestudering van het progesteronpatroon van de 18 patienten met een cyclusduur van meer dan 32 of minder dan 23 dagen laat bij 11 patienten een anovulatoir/preovulatoir patroon zien, waardoor het optreden van een ovulatie gedurende de onderzochte periode uitgesloten kon worden Een patiente met een cyclus van 19 dagen

vertoonde een postovulatoir patroon, waarbij vanaf het begin van de onderzochte periode progesteronwaarden van meer dan 30 nmol/l zijn gemeten, gevolgd door een daling tot preovulatoire waarden. De daling viel samen met het ontstaan van een menstruatie op de negentiende cyclusdag. Aangenomen moet worden dat het hier niet een abnormale cyclus betrof, maar dat de bloeding op de eerste dag van de onderzoekscyclus veroorzaakt werd door een daling van de steroidconcentraties op het moment van de LH-piek (LABORDE *et al.*, 1976). Deze bloeding is waarschijnlijk foutief geïnterpreteerd als een "normale menstruatie". Het was echter niet mogelijk met behulp van het progesteronprofiel het moment van de LH-piek aan te geven, zodat de gegevens van deze patiënte niet verder in het onderzoek konden worden betrokken.

De resterende zes patienten vertoonden een normaal progesteronpatroon met progesteronwaarden groter dan 30 nmol/l, zodat aangenomen kan worden dat in de fase waarin de patienten zijn onderzocht een ovulatie reeds heeft plaatsgevonden (HUIJ *et al.*, 1982). De detectie van het moment van de LH-piek verliep zonder problemen. De duur van de luteale fase in de onderzoekscyclus staat vermeld in tabel 4.5.1. Uit deze tabel kan worden geconcludeerd dat de drie patienten met een korte cyclus (nrs. 112, 076 en 106) ook een relatief korte luteale fase hadden. Van een verkorte luteale fase wordt echter pas gesproken indien het interval korter dan of gelijk is aan 10 dagen (SHFRMAN en KORENMAN, 1974, ST MICHEL en DIZERFGA, 1983). Bij een luteale fase van minder dan 12 dagen zijn afwijkingen gevonden in de prolactinespiegels (BOHNET *et al.*, 1979). Een

Tabel 4.5.1

Duur van de luteale fase van 6 evalueerbare patienten met een cyclusduur langer dan 32 dagen of korter dan 23 dagen (in dagen)

<i>Patient nr</i>	<i>duur van de onderzoek- cyclus</i>	<i>laparoscopie op cyclusdag</i>	<i>duur van lapa- roscopie tot volgende menses</i>	<i>duur van de luteale fase</i>
112	15	+9	3	12
076	21	+4	7	11
106	22	+8	3	11
105	33	+1	14	15
073	33	+3	13	16
031	35	-1	16	15

insufficiente luteale fase is uitgesloten, gezien het progesteronprofiel van deze drie patienten. De gemiddelde progesteronconcentratie op de dag van de LH-piek is $6,2 \pm 0,5$ (SEM) nmol/l. Dit is hoger dan de gemiddelde waarden zoals aangegeven in de literatuur, die variëren van 2,9 nmol/l tot 6,0 nmol/l. De reden van de variaties in de waarden is niet duidelijk (YUSSMAN en TAYMOR, 1970, THORNEYCROFT *et al.*, 1974, DODSON *et al.*, 1975, LABORDE *et al.*, 1976, PAUERSTEIN *et al.*, 1978, ROLLAND *et al.*, 1980, FLEMING en COUNTS, 1982, WU en COWCHOCK, 1983).

Het verloop van de vijf onderzochte hormonale parameters in het serum gedurende de onderzochte periode van de cyclus en geprojecteerd ten opzichte van de dag van de LH-piek (figuur 4.2.1 en figuur 4.2.2) is in overeenstemming met de bevindingen in de literatuur.

Met name geldt dit voor de cascade van pieken zoals waargenomen voor 17 β -oestradiol op dag -1, voor FSH en LH op dag 0 en de snelle exponentiele stijging van progesteron na dag 0 met een maximum op dag +8 (MIDGLEY en JAFFE, 1968, CARGILLE e m , 1969, ROSS e m , 1970, THORNEYCROFT e m , 1971, ABRAHAM e m , 1972, KORENMAN en SHFRMAN, 1973, THORNEYCROFT e m , 1974, DODSON e m , 1975, LABORDE e m , 1976, VEKEMANS e m , 1977, LANDGREN e m , 1977, PAUERSTEIN e m , 1978, WHO TASK FORCE INVESTIGATORS, 1980, ROLLAND e m , 1980, FRITZ en SPEROFF, 1982, WU en COWCHOCK, 1983) Kleine afwijkingen van de in de literatuur aangegeven hormonale patronen zijn te verklaren door het transversale aspect van deze studie ten opzichte van de meestal longitudinaal uitgevoerde studies zoals bovengenoemd. Bovendien zal het kleine aantal waarnemingen op bepaalde dagen, met name de aantallen op dag -6 tot en met dag -4 en na dag +6 ($n \leq 6$), met daarnaast het geringe aantal ($n = 6$) op dag +2, enkele patroonvertekeningen kunnen verklaren. Voorbeelden hiervan zijn het grillige verloop van het LH, de dubbele piek van het 17 β -oestradiol en de abrupte daling van de progesteronconcentratie op dag +9.

De herkenning van cyclusafhankelijke ovariumstructuren is niet eenvoudig en is afhankelijk van de ervaring van de laparoscopist, de kwaliteit van het instrumentarium en de mogelijkheden om door manipulatie het gehele ovariumoppervlak te bekijken (DMOWSKI e m , 1980). De laparoscopieën die in het kader van dit onderzoek verricht zijn, werden uitgevoerd door meerdere laparoscopisten met een wisselende ervaring in het verrichten van laparoscopieën, variërend van enkele maanden tot meerdere jaren. Bestudering van de genitalia interna door de auteur was technisch niet mogelijk, daar deze zorg droeg voor de noodzakelijke snelle verwerking van de peritoneumvloeistof. In 13% van de uitgevoerde laparoscopieën kon geen cyclusafhankelijke ovariumstructuur worden herkend. Dit was vooral het geval in de fasen voorafgaand aan dag 0 (dag -6 tot en met dag -1) maar, hoewel in veel mindere mate, ook in de fasen vanaf dag 0 (dag 0 tot en met dag +9) (tabel 4 4 2). Het herkennen van follikulaire ovariumstructuren is moeilijker naarmate het tijdstip van de laparoscopie verder verwijderd is van dag 0. Op dag -6 heeft de follikelholte een maximale echoscopische diameter van ± 12 mm die toeneemt tot een doorsnede van maximaal 18 a 30 mm op de dag van de LH-piek, zodat de herkenbaarheid van de structuur toeneemt in het verloop van de follikulaire fase (BRYCE e m , 1982, WETZFLS en HOOGLAND, 1982, LEMAY e m , 1982, WETZFLS, 1983). Opvallend is dat een grote variatie bestaat in preovulatoire follikeldiameters. Wel bestaat er voor elke vrouw een reproduceerbaar patroon van follikulaire groei en preovulatoire diameters dat zich elke maand herhaalt (LEMAY e m , 1982). Het tijdsbestek tussen het moment van de LH-piek en het moment van de ovulatie wordt in de literatuur nogal wisselend aangegeven, onafhankelijk van de methode die gebruikt is om het ovulatiemoment vast te stellen. De tijdsduur varieert van 8 uur tot 40 uur (YUSSMAN en TAYMOR, 1970, MOGHISSI e m , 1972, PAUERSTFIN e m , 1978, WHO TASK FORCE INVESTIGATORS, 1980, O HERI IHY e m , 1980, KERIN e m , 1981, GRACIA e m , 1981, WETZELS en HOOGI AND, 1982). Op basis van deze gegevens mag men aannemen dat de ovulatie zowel op dag 0 als op dag +1 en dag +2 kan plaatsvinden. De aanwezigheid van een follikel als dominante structuur in de eerste twee dagen na de dag van de LH-piek is dus mogelijk (tabel 4 4 1 en 4 4 2). Vanaf dag +3 moet verondersteld worden dat alle dominante follikels geruptureerd zijn. Hieruit volgt dan ook het advies het corpus luteum te bestuderen op de aanwezigheid van een ovulatiestigma vanaf dag +3, maar liefst niet meer na dag +5 omdat het ovulatiestigma na dit tijdstip gercepthelialiseerd kan zijn. Over dit laatste zijn de

meningen echter verdeeld (MARIK, 1979, PORTUONDO e m , 1981, PORTUONDO e m , 1983) In het eigen onderzoek blijkt in 21% van het totaal aantal laparoscopieën, die werden verricht vanaf dag +3, een follikel als dominante ovariumstructuur te worden aangegeven De serumwaarden van de hormonale parameters die bij deze laparoscopieën behoren, vertonen echter een postovulatoir patroon De progesteronconcentratie met name was in alle gevallen hoger dan 30 nmol/l, zodat een luteinisatie zeker en een ovulatie zeer waarschijnlijk geacht moet worden (HULL e m , 1982) De meest waarschijnlijke verklaring is die, dat de dominante structuur niet is waargenomen en in plaats daarvan een secundaire structuur als zodanig is benoemd Dat geen deugdelijk onderscheid gemaakt is kunnen worden tussen follikulaire en luteale structuren lijkt onwaarschijnlijk daar zich deze verwisseling niet voordoet in de periode voor dag 0 In de periode voor dag 0 is de dominante cyclusaafhankelijke structuur in 100% van de gevallen als follikulaire structuur herkend (tabel 4 4 2) Dat een luteale structuur als follikel beschreven wordt hoeft echter niet te impliceren dat men een follikel als corpus luteum beschrijft Het miskennen van een luteale structuur in de luteale fase van de cyclus is ook door twee andere groepen auteurs vermeld Marik en Hulka (1978) konden in 29% van de postovulatoire laparoscopieën geen luteale structuur onderscheiden, terwijl Dmowski e m (1980) in 17% van de laparoscopieën geen luteale structuur konden waarnemen Het hogere percentage in het onderzoek van Marik en Hulka (1978) berust waarschijnlijk op de aanwezigheid van adhaesies in de buikholte van de patienten uit de onderzochte populatie, waardoor een volledige inspectie van de ovaria niet altijd mogelijk was De meeste auteurs (tabel 4 5 2) vinden in vergelijkbare studies steeds een volledige overeenstemming tussen het verloop van de basale temperatuurcurve, de resultaten van de endometriumbiopsie en hormonale parameters enerzijds en het voorkomen van een luteale structuur anderzijds Slechts in 18% van het totaal aantal verrichte laparoscopieën vanaf dag +3 is een corpus luteum met een ovulatiestigma gezien Dit percentage ligt beduidend lager dan in de literatuur weergegeven (tabel 4 5 2) Een verklaring zou kunnen zijn, dat er enige onervarenheid bestaat bij de laparoscopist wat betreft de beoordeling van de aanwezigheid van een ovulatiestigma Dat in alle gevallen, waarbij geen ovulatiestigma is gezien, sprake is van een LUF-syndroom zoals door sommigen gesuggereerd (KONINCKX e m , 1978), moet onwaarschijnlijk worden geacht, aangezien de onderzoeksgroep is samengesteld uit een groep gezonde vrouwen zonder fertiliteitsproblemen (KERIN e m , 1983) Dit wordt ondersteund door de bevinding, dat concepties zijn opgetreden in cycli waarbij geen ovulatiestigma gezien is (VANRELL e m , 1982, PORTUONDO e m , 1983) Wetzels (1983) vond bij een

Tabel 4 5 2

De aanwezigheid van het corpus luteum met of zonder ovulatiestigma, waargenomen bij laparoscopische inspectie in de luteale fase van de menstruele cyclus, zoals weergegeven in de literatuur

auteur	indicatie laparoscopie	aantal laparo- scopien	corpus luteum		
			+ stigma (%)	- stigma (%)	geen (%)
MARIK en HULKA, 1978	infertiliteit + adhaesies	61	38	33	29
KONINCKX e m , 1978	infertiliteit, tubair of	16	94	6	
BROSENS, e m , 1978	mannelijk				
DMOWSKI e m , 1980	infertiliteit, tubair of mannelijk	30	50	33	17
VANRELLE e m , 1982	sterilisatie-verzoek	15	53	47	
DONNEZ en THOMAS, 1982	sterilisatie-verzoek	100	91	9	
PORTUONDO e m , 1983	infertiliteit conceptiecyclus	6	33	67	
<i>Eigen onderzoek</i>	<i>sterilisatie-verzoek</i>	<i>34</i>	<i>18</i>	<i>59</i>	<i>23</i>

echoscopisch onderzoek gedurende 43 spontane cycli bij acht gezonde vrijwilligsters geen enkele maal aanwijzingen voor een LUF en in 68 spontane cycli en 40 clomifeen cycli bij 35 infertiliteitspatienten ("mannelijke infertiliteitsfactor") acht maal een "delayed ovulation" en vijf maal een "failure of follicle rupture". Ofschoon het in het eigen onderzoek steeds spontane cycli betreft, kan de stress die de deelname aan het onderzoek en het ondergaan van een laparoscopie oproept niet ontkend worden. Deze stress kan leiden tot een lichte stijging van de prolactinespiegels gedurende het verloop van de cyclus (KONINCKX en BROSENS, 1982a,b). Deze lichte vormen van hyperprolactinaemie kunnen aanleiding geven tot centrale afwijkingen in de cyclische secretie van FSH en/of LH, gepaard gaande met lagere FSH-spiegels in de vroeg follikulaire fase, resulterend in een daling van de FSH/LH-ratio. Deze afwijkingen kunnen het gevolg zijn van een verstoring van de pulsatiele secretie van de LHRH (Luteinising Hormone Releasing Hormone) (ST MICHEL en DIZFREGA, 1983). Hamilton (persoonlijke mededeling) zag na een kortdurend defekt in een LHRH-pomp gedurende de preovulatoire fase een LUF-cyclus ontstaan. Met andere woorden, een kleine hormonale dysregulatie tengevolge van "stress" in de preovulatoire fase zou kunnen leiden tot een LUF-cyclus. De invloed van het laparoscopisch onderzoek dient derhalve onderzocht te worden door in een groep een endocrinologisch - echoscopisch - laparoscopisch onderzoek gedurende de perioovulatoire fase te verrichten en de resultaten voortkomend uit deze groep te vergelijken met een groep, waarbij alleen een endocrinologisch - echoscopisch onderzoek is uitgevoerd.

Hoofdstuk 5

Veranderingen in de peritoneumvloeistofsamenstelling tijdens de onderzochte periode van de menstruele cyclus

5.1 Inleiding

Bij 100 van de 115 onderzochte vrouwen is het mogelijk gebleken de gegevens van de peritoneumvloeistof-analyse te rangschikken ten opzichte van dag 0, de dag van de LH-piek. Om deze reden zullen alleen de analyses van deze 100 vrouwen in dit en het volgende hoofdstuk worden gepresenteerd. De onderzochte periode van de menstruele cyclus is onderverdeeld in zeven fasen. Fase 1 omvat de dagen -6, -5 en -4, fase 2 de dagen -3 en -2, fase 3 de dagen -1 en 0, fase 4 de dagen +1 en +2, fase 5 de dagen +3 en +4, fase 6 de dagen +5 en +6 en fase 7 de dagen +7, +8 en +9.

5.2 Het onderzoekbestand

Het totale aantal bepalingen voor elke beschouwde parameter staat vermeld in tabel 5.2. Het aantal bepalingen per parameter varieerde van 69 tot 100. De waarnemingen gedaan bij patient nr. 103 zijn wegens de mogelijk storende invloed van endometriose voor wat betreft het peritoneumvloeistofvolume (DRAKE e m, 1980, KONINCKX e m, 1980a, HANEY e m, 1981, HALME e m, 1982, ROCK e m, 1982), de concentraties van de prostaglandinen en hun metabolieten (DRAKE e m, 1981, BADAWAY e m, 1982, ROCK e m, 1982), het leukocytenaantal en het percentage macrofagen (HANEY e m, 1981, HALME e m, 1982, HALME e m, 1983) uitgesloten van verdere evaluatie en statistische bewerking. Daarnaast zijn soms enkele bepalingen niet verricht wegens een tekort aan materiaal. In de onderstaande volgorde zijn bepaald:

- 1 Het volume,
- 2 De haemoglobineconcentratie en de haematocellulaire bestanddelen, het leukocytenaantal, het percentage macrofagen en het aantal thrombocyten,
- 3 De concentraties van de steroiden 17β -oestradiol en progesteron,
- 4 De concentraties van de prostaglandinen en hun metabolieten $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 , TxB_2 en 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$,
- 5 De concentraties van de hypofysaire glycoproteïnen en polypeptiden FSH, LH en prolactine,
- 6 De totale eiwitconcentratie,
- 7 De concentraties van de elektroforetisch gescheiden eiwitfracties albumine, α_1 -, α_2 -, β - en γ -globulines,
- 8 De concentraties van eiwitten gescheiden via radiale-immunodiffusie IgA, IgG, IgM, haptoglobine, zuur- α_1 -glycoproteïne, α_1 -antitrypsine, α_2 -macro-globulines, C_3 , C_4 en CRP

Tabel 5.2

Het totale aantal bepalingen in peritoneumvloestof en het aantal evalueerbare waarnemingen aangegeven per parameter

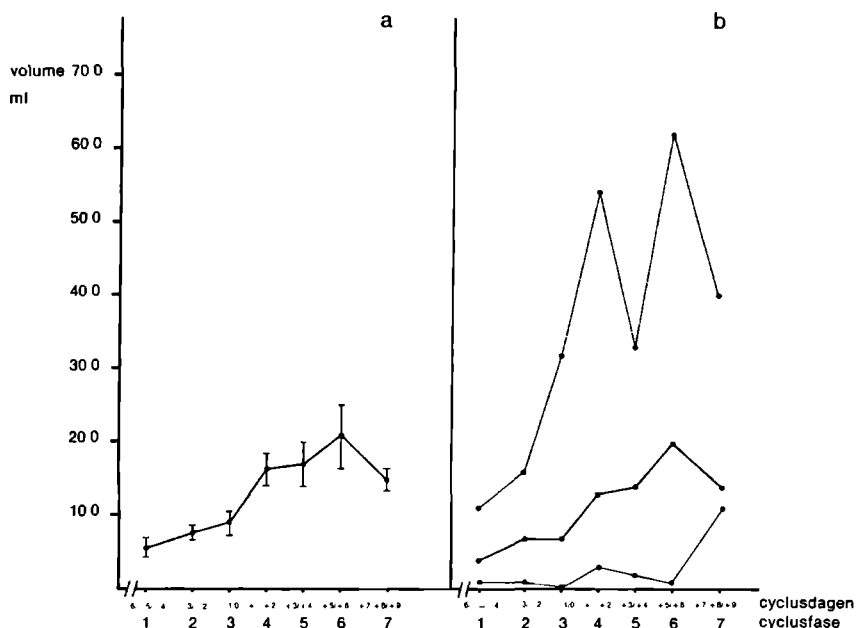
<i>Parameter</i>	<i>Totaal</i>	<i>Evalueerbaar</i>	
volume	100	99	1. volume
haemoglobine	93	93	2. haemoglobine en haematocellulaire bestanddelen
leukocyten totaal	87	86	
macrofagen (%)	71	70	
trombocyten	91	91	
17 β -oestradiol (E ₂)	93	93	3. hormonale steroïden
progesteron (P)	92	92	
PGF _{2α}	93	92	4. prostaglandinen en hun metaboliëten
PGE ₂	91	90	
TxB ₂	93	92	
6-keto-PGF _{1α}	86	85	
FSH	87	87	5. glycoproteïnen en polypeptiden
LH	87	87	
prolactine (PRL)	82	82	
totaal eiwit	87	87	6. totaal eiwit
albumine	85	85	7. elektroforetisch gescheiden eiwitten
α_1 -globulines	85	85	
α_2 -globulines	85	85	
β -globulines	85	85	
γ -globulines	85	85	
IgA	68	68	8. eiwitten gescheiden met behulp van radiale- immunodiffusie
IgG	69	69	
IgM	69	69	
haptoglobine	82	82	
zuur- α_1 -glycoproteïne	81	81	
α_1 -antitrypsine	76	76	
α_2 -macroglobulines	80	80	
C ₃	83	83	
C ₄	85	85	
CRP	70		

5.3

Het peritoneumvloestofvolume (figuur: 5.3)

Voor de verdeling van het peritoneumvloestofvolume in de onderzochte periode van de menstruele cyclus kan een fase-afhankelijkheid worden aangetoond. De mediaanwaarde voor het peritoneumvloestofvolume vertoont vanaf het begin van de onderzochte periode een stijging tot CD +5/+6, waarna een daling volgt. De stijging is statistisch significant in

de periode vanaf CD -1/0 tot en met CD +1/+2. Fase 1, 2 en 3 zijn significant verschillend van de fasen 4 tot en met 7; onderling zijn beide groepen echter niet significant van elkaar verschillend.



volume
KRUSKAL-WALLISTOETS

p = 0,0003

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 4 : 0,002

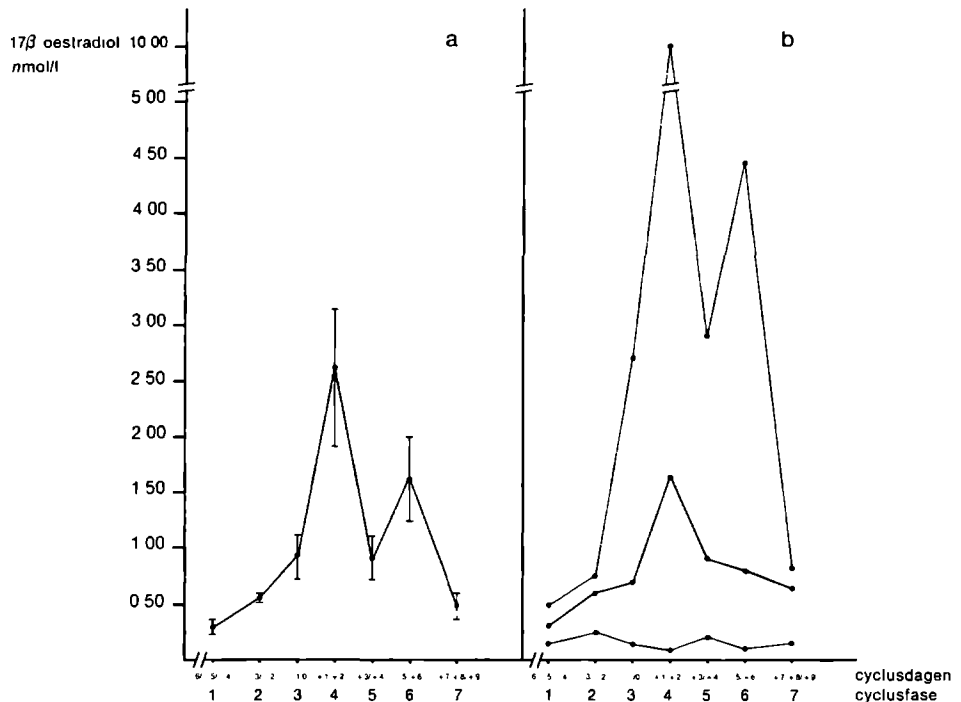
- 1 - 5 : 0,01
- 1 - 6 : 0,007
- 1 - 7 : 0,002
- 2 - 4 : 0,008
- 2 - 5 : 0,04
- 2 - 6 : 0,005
- 2 - 7 : 0,002
- 3 - 4 : 0,006
- 3 - 5 : 0,03
- 3 - 6 : 0,006
- 3 - 7 : 0,03

Figuur 5.3
Het verloop van het peritoneumvloeistofvolume gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus: (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum-, mediaan en maximumwaarden, aangevuld met de resultaten van het statistisch onderzoek indien $p \leq 0,10$

De hormonale steroïden in de peritoneumvloeistof

(figuur: 5.4)

De verdeling van de 17β -oestradiolconcentratie en de progesteronconcentratie in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus blijkt fase-afhankelijk te zijn. De mediaanwaarde voor de 17β -oestradiolconcentratie laat vanaf



17 β -oestradiol

KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,003$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 2 : 0,01

1 - 3 : 0,005

1 - 4 : 0,004

2 - 4 : 0,01

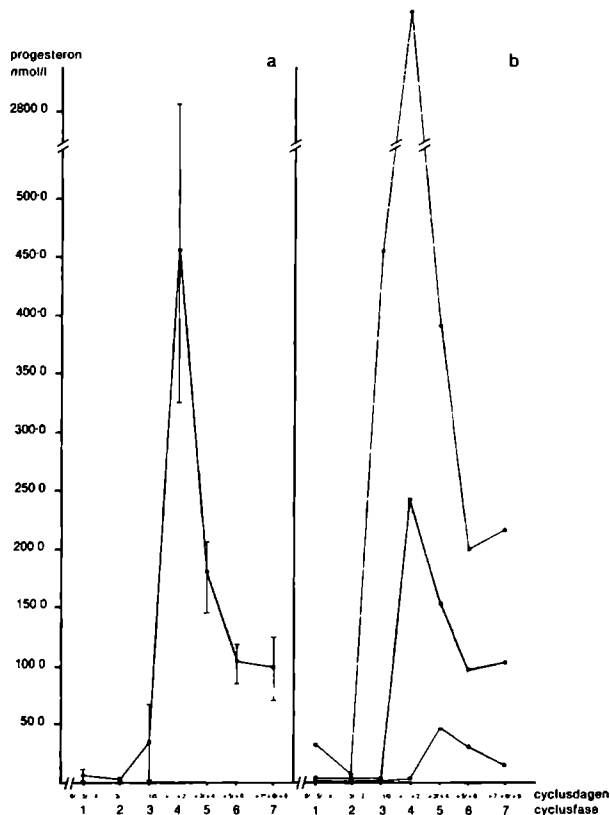
3 - 4 : 0,07

4 - 7 : 0,01

5 - 7 : 0,08

1 - 5 : 0,01

1 - 6 : 0,02



progesteron

KRUSKAL-WALLISTOETS

$p < 0,00001$

WILCOXONTOETS p-waarde

1 - 5: 0,0007	3 - 6: 0,0002
2 - 5: < 0,00001	1 - 7: 0,008
3 - 5: 0,0002	2 - 7: 0,0006
1 - 6: 0,001	3 - 7: 0,002
2 - 6: < 0,00001	5 - 6: 0,07

Figuur 5.4

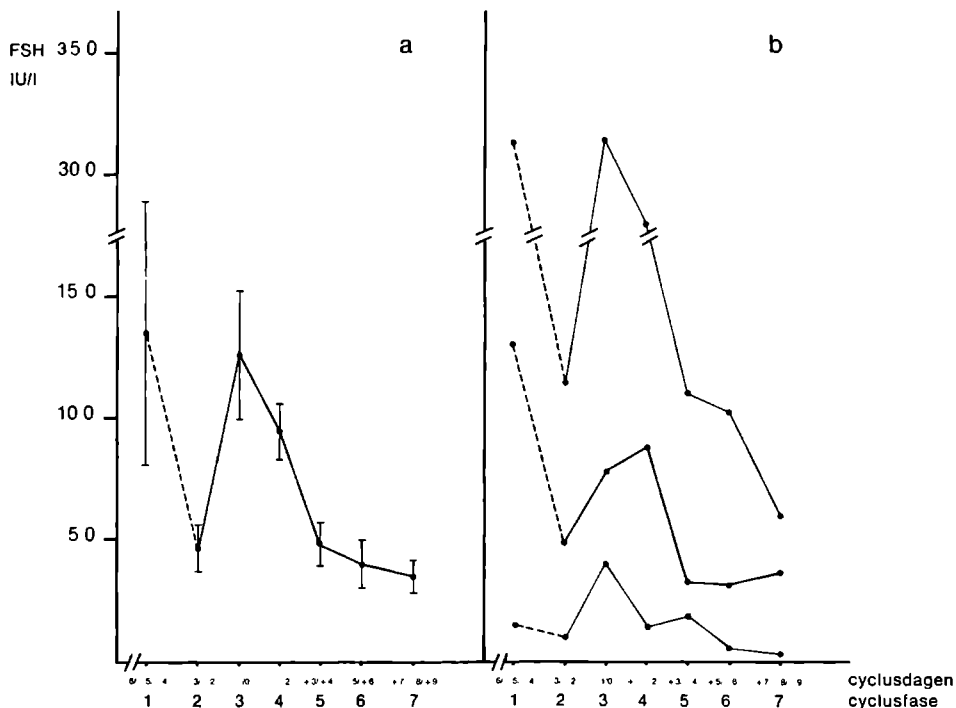
Het verloop van de hormonale steroidconcentraties in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus: (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum-, mediaan en maximumwaarden, aangevuld met de resultaten van het statistisch onderzoek indien $p \leq 0,10$

het begin van de onderzochte periode een stijging zien met een maximum op CD +1/+2. De toename in mediane waarde is het grootst in de periode vanaf CD -1/0 tot en met CD +1/+2. Hierna volgt een daling die zich voortzet tot aan het einde van de onderzochte periode. Zowel de initiële stijging als de daling zijn statistisch significant. De mediaanwaarden voor de progesteronconcentratie zijn in de eerste drie fasen van de onderzochte periode laag en vrij constant. Op CD +1/+2 wordt een maximum bereikt. De hierop volgende daling zet zich voort tot CD +5/+6. De stijging van de progesteronconcentratie na CD -1/0 is statistisch significant. Een daling na CD +1/+2 is statistisch echter niet aangetoond.

De glycoproteïnen en polypeptiden in de peritoneumvloeistof (figuur. 5.5)

Voor de verdeling van zowel de FSH-concentratie als de LH-concentratie in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode kan een fase-afhankelijkheid worden aangetoond. Voor de verdeling van de prolactineconcentratie is dit niet aangetoond.

Een opvallend hoge mediaanwaarde voor de FSH-concentratie en LH-concentratie is in het begin van de onderzochte periode geobserveerd. De hoge waarden zijn waarschijnlijk een artefact, veroorzaakt door de aanwezigheid van enkele hoge waarden op CD -6/-5/-4. De mediaanwaarde voor de FSH-concentratie stijgt na CD -3/-2 sterk, stijgt nog iets



FSH

KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,001$

WILCOXONTOETS p -waarde

fase 2 - fase 3 0,02

2 - 4 0,02

3 - 5 0,007

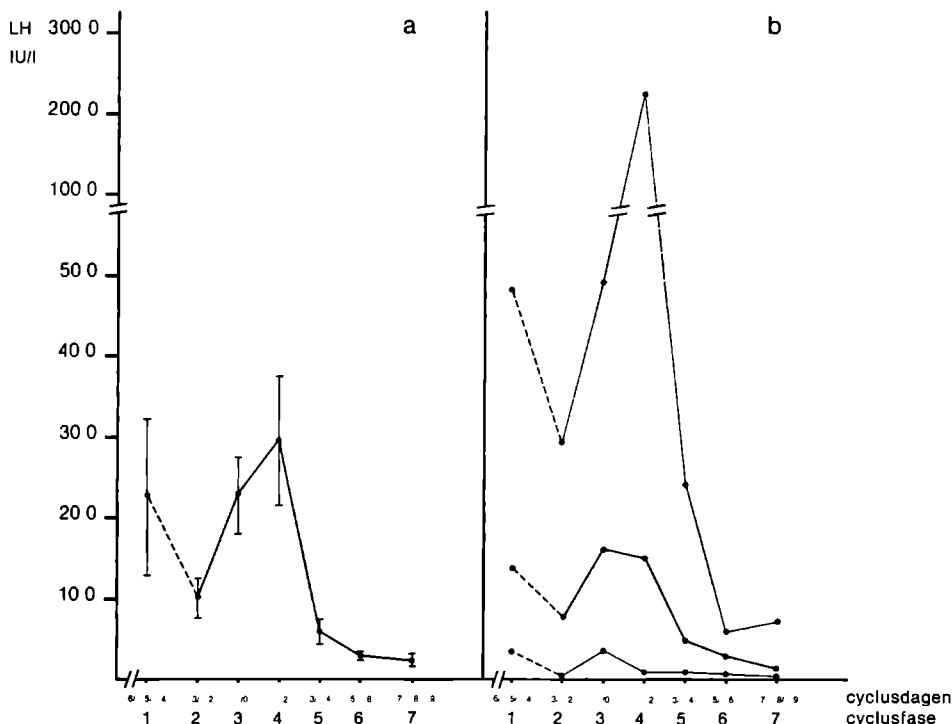
3 - 6 0,004

3 - 7 0,007

4 - 5 0,009

4 - 6 0,004

4 - 7 0,009



LH

KRUSKAL-WALLISTOETS

$p < 0,0001$

WILCOXONTOETS p-waarde

			3 -	7	0,003		5 -	7	0,09
fase 2 - fase 3	0,08		4 -	5	0,0004		1 -	6	0,02
2 -	4	0,04	4 -	6	<0,0001		1 -	7	0,05
3 -	5	0,007	4 -	7	0,0004		2 -	6	0,004
3 -	6	0,0005	5 -	6	0,05		2 -	7	0,02

Figuur 5 5

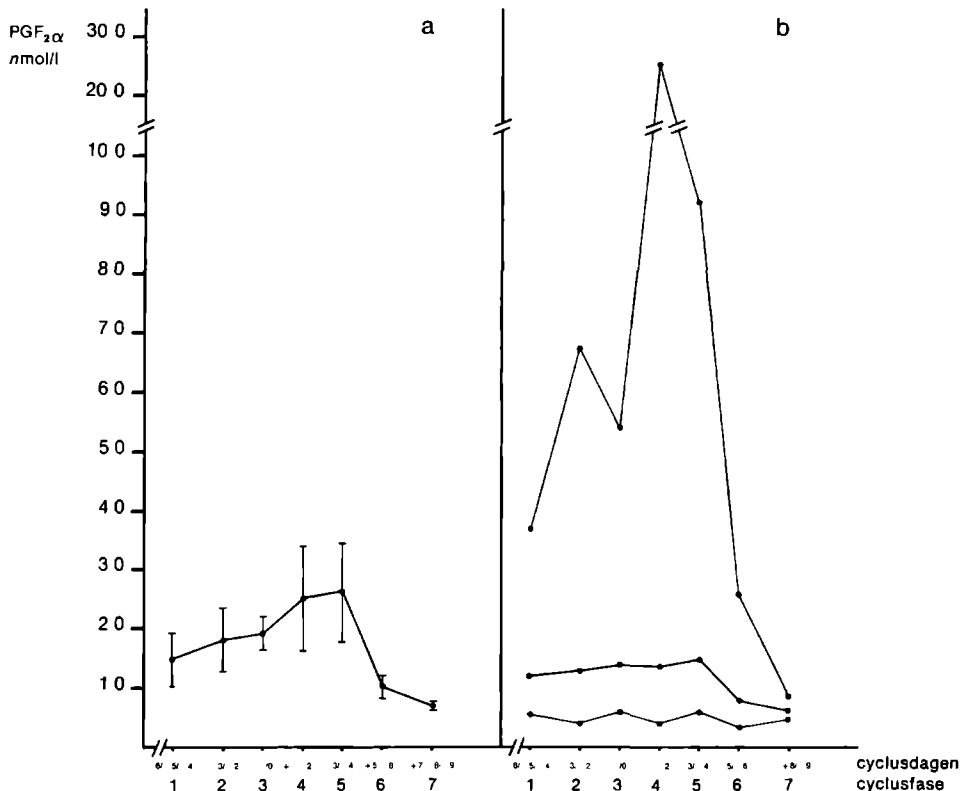
Het verloop van de glycoproteïenconcentraties in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum - mediaan - en maximumwaarde aangevuld met de resultaten van het statistisch onderzoek indien $p \leq 0,10$

verder op CD +1/+2 om daarna weer te dalen op CD +3/+4. De waarden op CD +3/+4, CD +5/+6 en CD +7/+8/+9 blijven min of meer constant. De mediaanwaarden op CD -1/0 en CD +1/+2 zijn significant verschillend van de overige waarden. Geen verschil is aantoonbaar tussen de waarden in de periode voorafgaand aan CD -1/0 en de waarden in de periode na CD +1/+2.

De mediaanwaarde voor de LH-concentratie stijgt na CD -3/-2 tot een maximum op CD -1/0. Daarna blijft de waarde op CD +1/+2 min of meer constant. De hierop volgende daling zet zich voort tot aan het einde van de onderzochte periode, tot onder het niveau van de waarden voorafgaand aan CD +1/0. Zowel de stijging na CD -3/-2 als de daling na CD +1/+2 tot onder het niveau van de waarden voorafgaand aan de topwaarden op CD -1/0 en CD +1/+2 zijn statistisch significant. De daling na CD +1/+2 zet zich voort tot CD +5/+6. Er is geen statistisch significant verschil aantoonbaar tussen de waarden op CD +5/+6 en CD +7/+8/+9.

De prostaglandinen en hun metabolieten in de peritoneum vloeistof (figuur 5 6 1 en 5 6 2)

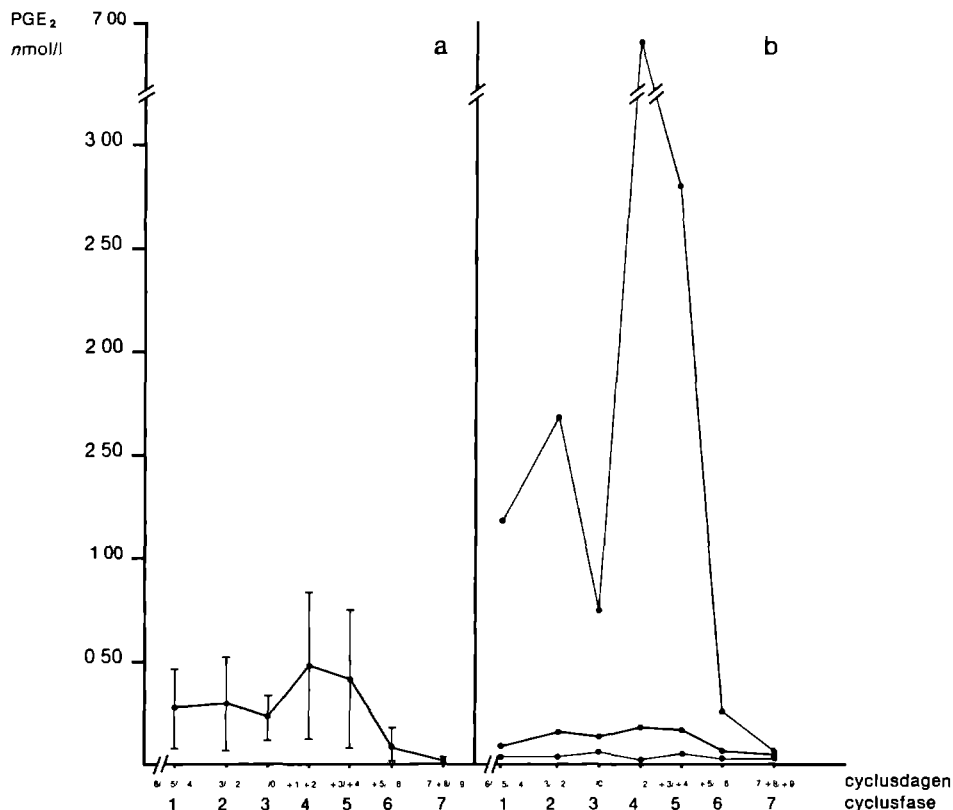
Voor de verdeling van de $\text{PGF}_{2\alpha}$ - en PGE_2 -concentratie in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus is een fase-afhankelijkheid aantoonbaar. Ook voor de verdeling van de TxB_2 - en 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -concentratie lijkt zulk een fase-afhankelijkheid waarschijnlijk. Vanaf het begin van de onderzochte periode laat de mediaanwaarde voor de $\text{PGF}_{2\alpha}$ -concentratie een minimale stijging zien met een maximum op CD +3/+4. De hierop volgende significante daling is het duidelijkst in de periode vanaf CD +3/+4 tot en met CD +5/+6 en zet zich voort tot aan het einde van de onderzochte periode. De onderlinge verschillen tussen de waarden van de eerste vijf fasen, evenals de verschillen tussen de waarden van de beide laatste fasen zijn niet significant. De mediaanwaarde voor de PGE_2 -concentratie blijft min of meer constant in de eerste vijf fasen van de onderzochte periode. De waarden op CD +5/+6 en CD +7/+8/+9 laten een significante daling zien ten opzichte van de voorafgaande cyclusdagen.



$\text{PGF}_{2\alpha}$
KRUSKAL-WALLISTOETS
 $p = 0,007$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 6 - fase 3	0,007
6 - 4	0,01
6 - 5	0,004
7 - 2	0,04
7 - 3	0,001
7 - 4	0,003
7 - 5	0,006



PGE₂
KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,001$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 6 - fase 3 0,004

6 - 4 0,007

6 - 5 0,01

7 - 1 0,07

7 - 2 0,008

7 - 3 0,0005

7 - 4 0,0007

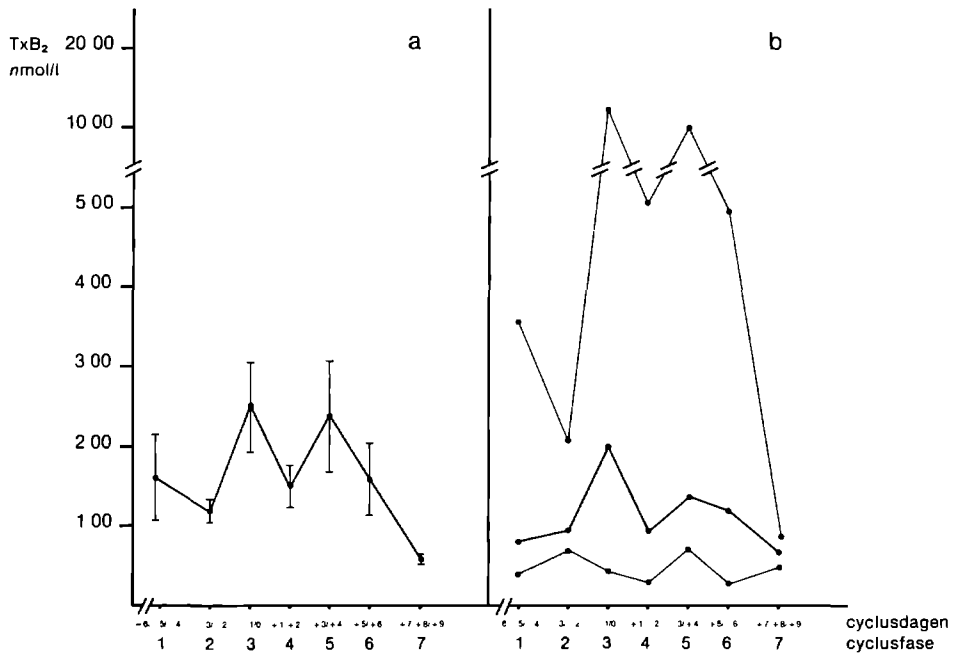
7 - 5 0,002

Figuur 5.6.1

Het verloop van de prostaglandineconcentraties in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum -, mediaan en maximumwaarden, aangevuld met de resultaten van het statistisch onderzoek indien $p \leq 0,10$

Het verloop van de mediaanwaarden voor de TxB_2 -concentratie vertoont een weinig consistent patroon met twee piekwaarden op CD -1/0 en op CD +3/+4. De piek op CD -1/0 vertegenwoordigt de hoogste mediaanwaarde in de reeks, die significant verschilt van de lagere waarde op CD +1/+2. Verder blijkt dat de waarde op CD +7/+8/+9 lager is dan de meeste waarden in de voorafgaande fasen.

Het verloop van de mediaanwaarden voor de 6-keto-PGF_{1 α} concentratie laat een wisselend verloop zien in de eerste vijf fasen van de onderzochte periode. In de beide laatste fasen van de onderzochte periode daalt de mediaanwaarde significant, terwijl tevens statistisch significante verschillen met enkele waarden in de voorafgaande fasen worden gezien.



TxB₂
 KRUSKAL-WALLISTOETS

p = 0,06

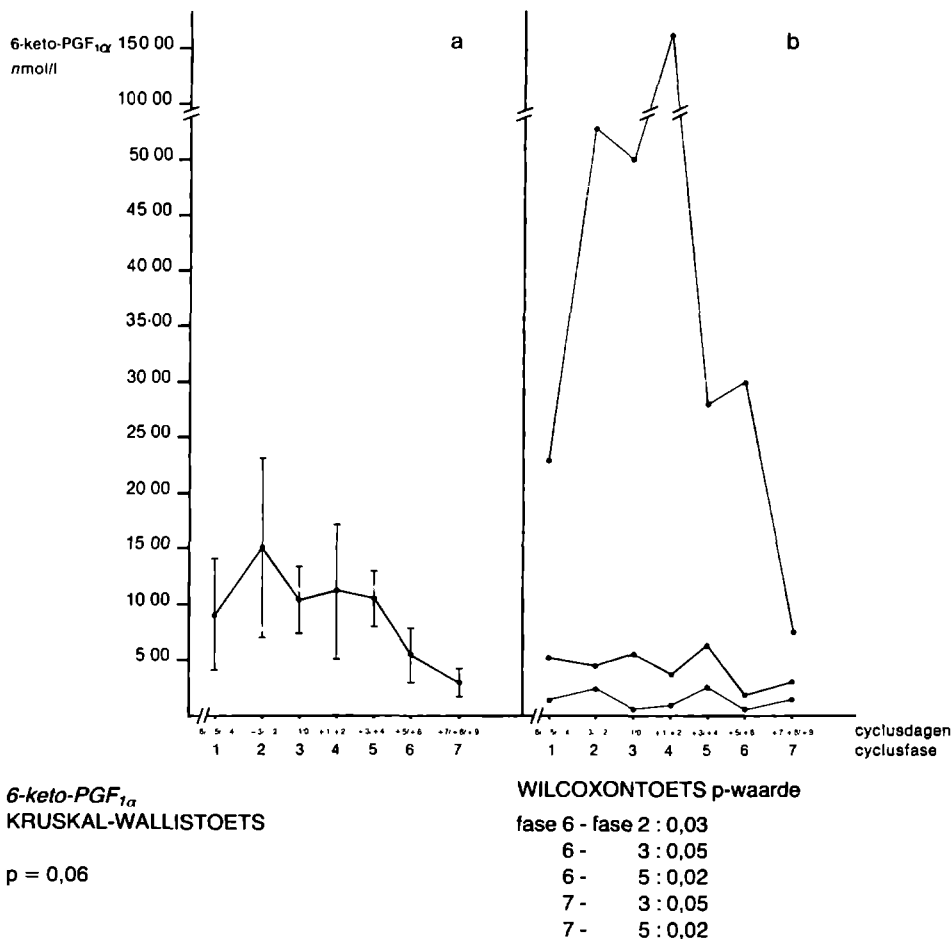
WILCOXONTOETS p-waarde

fase 7 - fase 2 : 0,005

7 - 3 : 0,01

7 - 5 : 0,002

3 - 4 : 0,05



Figuur 5.6.2

Het verloop van de prostaglandinemetaboliëten-concentraties in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus: (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum -, mediaan - en maximumwaarde, aangevuld met de resultaten van het statistisch onderzoek indien $p \leq 0,10$

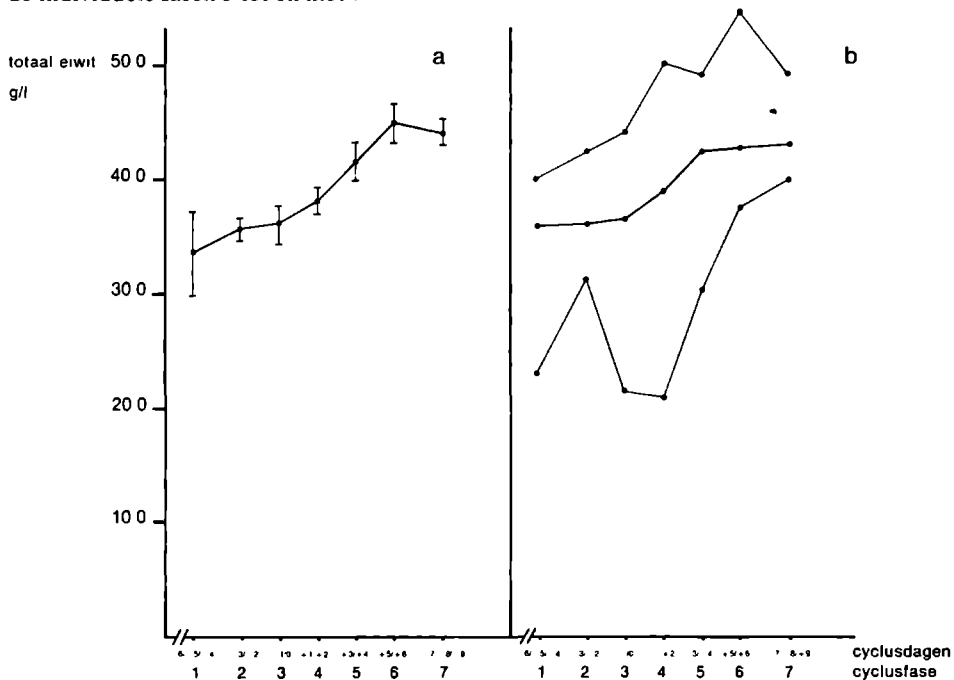
5.7

De niet-hormonale eiwitten in de peritoneumvloeistof (figuur: 5.7.1, 5.7.2 en 5.7.3)

Voor de verdeling van de concentratie van het totale eiwit, albumine, α_1 -globuline, β -globuline, α_1 -antitrypsine, C_3 en voor het C_4 gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus is een fase-afhankelijkheid aantoonbaar. Voor de verdeling van de IgG-concentratie en van de zuur- α_1 -glycoproteïneconcentratie is een fase-afhankelijkheid waarschijnlijk. Voor het patroon van de concentratie van het α_2 -globuline, γ -globuline, IgA, IgM, haptoglobine en het α_2 -macroglobuline in de peritoneumvloeistof is geen fase-afhankelijkheid aantoonbaar. Voor het CRP is een cyclisch patroon niet nader te bestuderen

daar dit eiwit in geen van de 70 monsters kon worden aangetoond

De mediaanwaarde voor de totale eiwitconcentratie in de peritoneumvloeistof laat vanaf het begin van de onderzochte periode een stijgende tendens zien, die zich voortzet tot en met het einde van de onderzochte periode. Ofschoon de waarden in de eerste vier fasen van de onderzochte periode evenals de waarden in de laatste drie fasen niet significant van elkaar verschillen, zijn de individuele fasen 1 tot en met 4 wel significant verschillend van de individuele fasen 5 tot en met 7.



totaal eiwit

KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,0001$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 5 0,05

1 - 6 0,009

1 - 7 0,01

2 - 4 0,04

2 - 5 0,01

2 - 6 0,0004

2 - 7 0,002

3 - 5 0,04

3 - 6 0,002

3 - 7 0,003

4 - 6 0,003

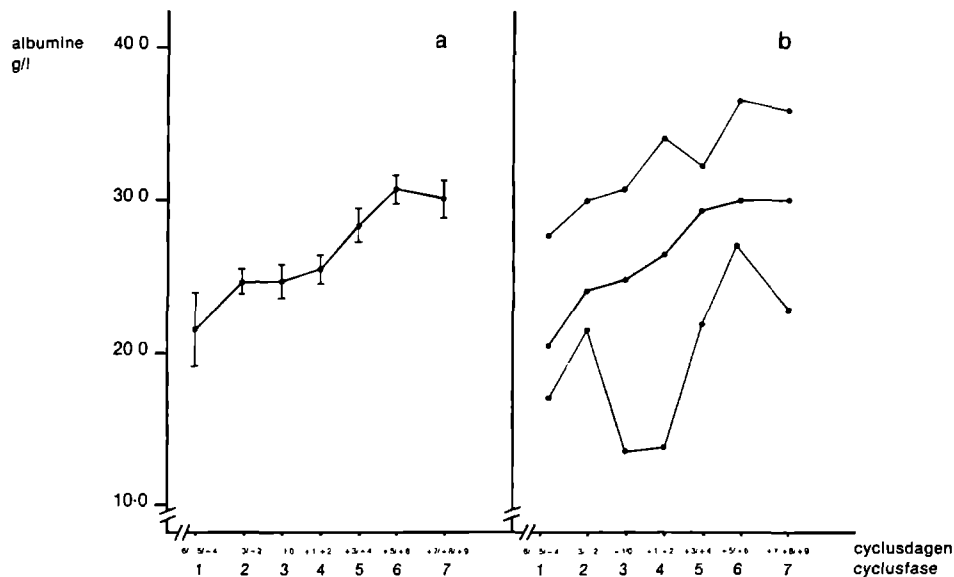
4 - 7 0,004

Figuur 5.7.1

Het verloop van de totale eiwitconcentratie in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum-, mediaan- en maximumwaarde, aangevuld met de resultaten van het statistisch onderzoek indien $p \leq 0,10$

De bevindingen voor de albumineconcentratie in de peritoneumvloeistof sluiten volledig aan op de resultaten voor de totale eiwitconcentratie. Ook hier wordt vanaf het begin van de onderzochte periode een stijgende tendens waargenomen.

Na een aanvankelijke daling van de mediaanwaarde voor de α_1 -globulineconcentratie tot een minimum op CD -1/0 wordt een stijgende trend zichtbaar die zich voortzet tot en met het einde van de onderzochte periode. De waarden op CD -1/0 verschillen significant van de waarden in de periode vanaf CD +3/+4 tot en met CD +7/+8/+9, zonder dat de waarden in deze periode onderling van elkaar verschillen. De mediaanwaarde van de β -globulineconcentratie stijgt vanaf CD -3/-2 tot CD +5/+6. Er bestaan statistische aanwijzingen voor een significante stijging na CD -3/-2 en CD -1/0 waarin de laagste waarden zijn gemeten. De waarden in de periode vanaf CD +3/+4 tot en met CD +7/+8/+9 verschillen echter niet significant van elkaar.



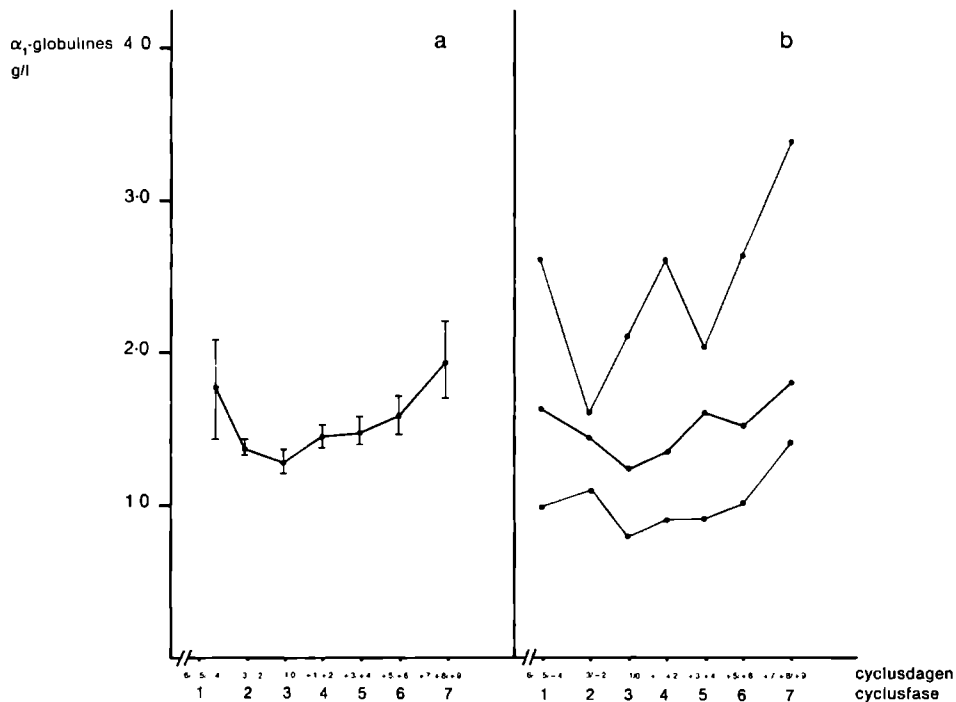
albumine
KRUSKAL-WALLISTOETS

p = 0,0001

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 5 : 0,02

- 1 - 6 : 0,009
- 1 - 7 : 0,02
- 2 - 5 : 0,009
- 2 - 6 : 0,0007
- 2 - 7 : 0,01
- 3 - 5 : 0,02
- 3 - 6 : 0,0006
- 3 - 7 : 0,01
- 4 - 5 : 0,04
- 4 - 6 : 0,0008
- 4 - 7 : 0,008



α_1 -globulines

KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,05$

WILCOXONTOETSEN p-waarde

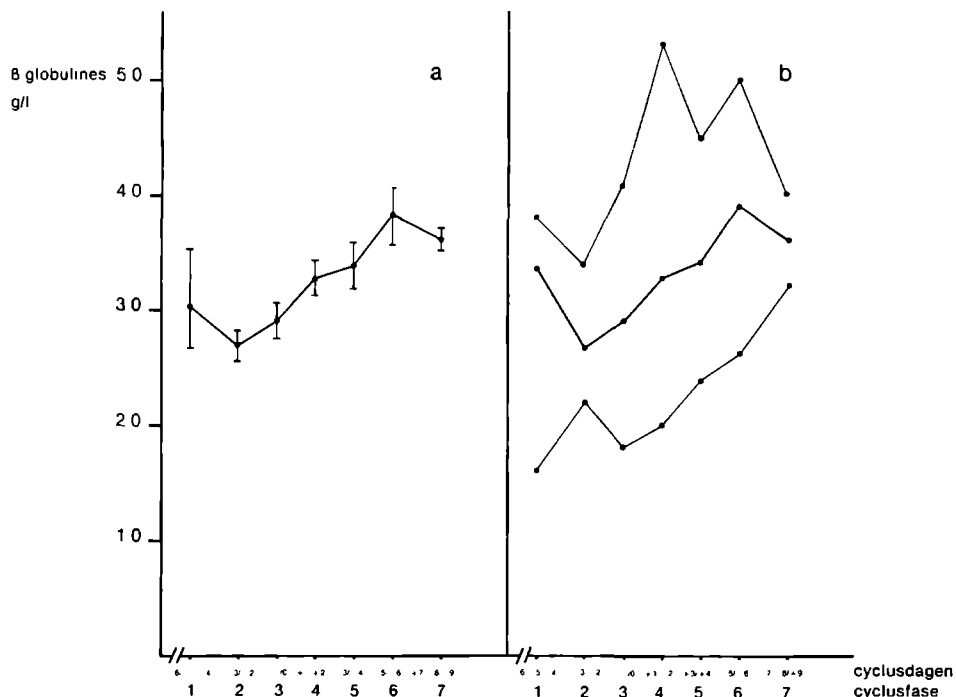
fase 2 - fase 7 : 0,006

3 - 5 : 0,08

3 - 6 : 0,09

3 - 7 : 0,003

4 - 7 : 0,02



β -globulines
KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,006$

WILCOXONTOETSEN p -waarden

fase 2 - fase 4 0,02

2 - 5 0,03

2 - 6 0,003

2 - 7 0,002

3 - 4 0,08

3 - 6 0,02

3 - 7 0,007

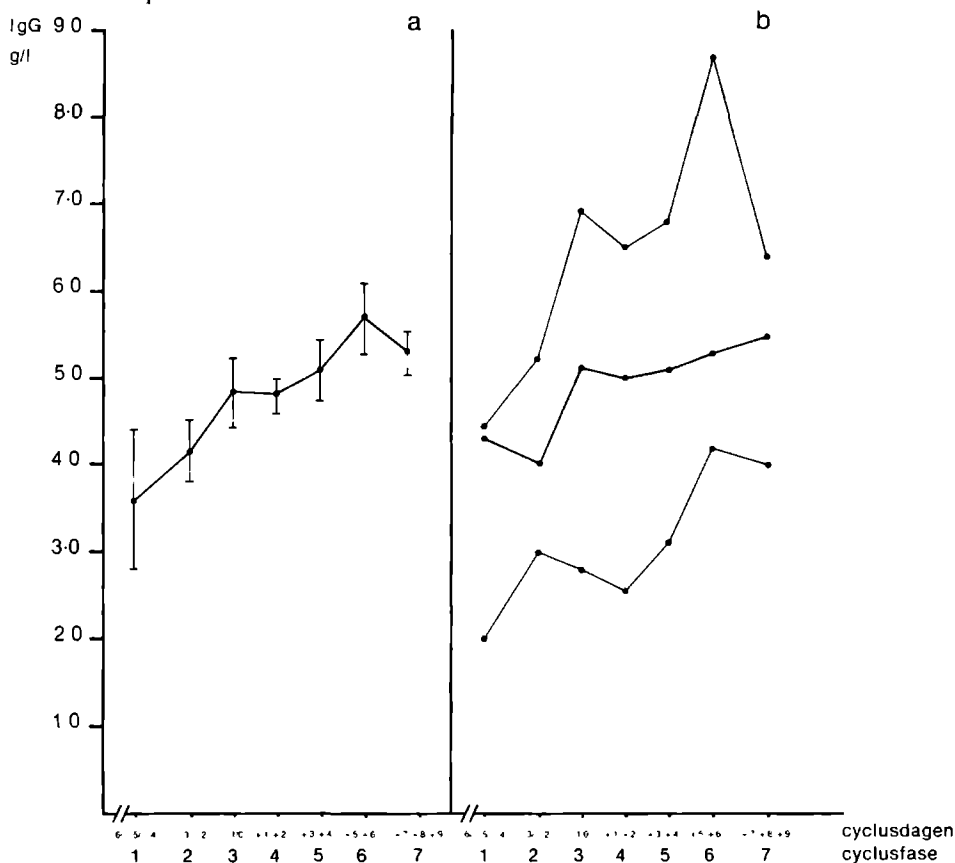
4 - 7 0,05

Figuur 5.7.2

Het verloop van de concentraties van de elektroforetisch gescheiden eiwitten in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum -, mediaan -, en maximumwaarde, aangevuld met de resultaten van het statistisch onderzoek indien $p \leq 0,10$

De mediaanwaarde voor de IgG-concentratie vertoont vanaf CD -3/-2 een stijgende trend die voortduurt tot aan het einde van de onderzochte periode. De waarden in de twee eerste fasen verschillen overwegend significant van de waarden in de daarop volgende fasen. De mediaanwaarde voor de zuur- α_1 -glycoproteïneconcentratie stijgt vanaf CD -6/-5/-4 tot een maximum op CD -3/-2. Na een lichte daling op CD +1/+2 stijgt de mediaanwaarde tot aan het einde van de onderzochte periode. Alleen de stijging van CD -6/-5/-4 naar CD -3/-2 is statistisch significant. De waarden in de periode vanaf CD -3/-2 tot en met CD +7/+8/+9 verschillen onderling niet significant. De mediaanwaarde voor de α_1 -antitrypsineconcentratie daalt aanvankelijk tot een minimum op CD -1/0 waarna een stijging volgt tot CD +3/+4. De hierop volgende dalende trend zet zich voort tot aan het einde van de onderzochte periode. De stijging is het meest uitgesproken in de periode vanaf CD +1/+2 tot en met CD +3/+4. Statistisch is de stijging in de periode vanaf CD +1/+2 tot en met CD +3/+4 significant. Andere significante verschillen in de waarden

in de perioden voorafgaande en aansluitend aan deze stijging zijn echter statistisch niet aangetoond. De mediaanwaarde voor de C_3 -concentratie stijgt vanaf CD -3/-2 tot CD +5/+6. De stijging in de periode vanaf CD -1/0 tot en met CD +1/+2 is statistisch significant. Veranderingen in de concentraties in de periodes voorafgaand en aansluitend aan deze periode van significante stijging zijn niet bevestigd met uitzondering van de waarden op CD +3/+4. De mediaanwaarden voor de C_4 -concentratie blijven min of meer constant tot en met CD -1/0 waarna een stijging plaatsvindt op CD +1/+2. Vanaf CD +1/+2 tot en met CD +7/+8/+9 veranderen de waarden weinig ten opzichte van elkaar, maar bevinden zich op een overwegend significant hoger niveau dan in de eerste drie fasen van de onderzochte periode.



IgG

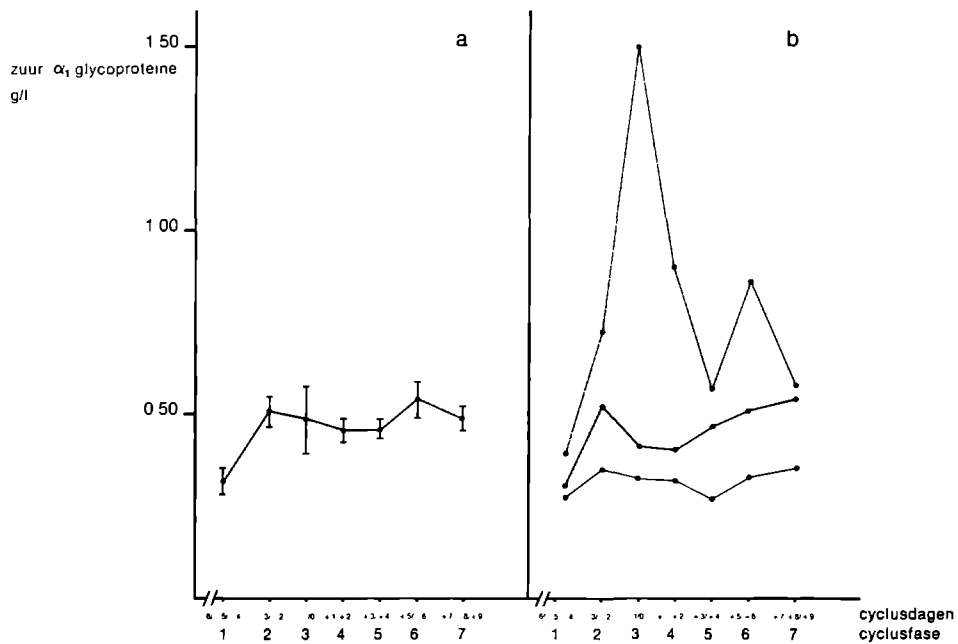
KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,06$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 2 : 0,10

- 1 - 5 : 0,08
- 1 - 6 : 0,05
- 2 - 4 : 0,07
- 2 - 6 : 0,02
- 2 - 7 : 0,02
- 4 - 6 : 0,09



zuur- α_1 -glycoproteïne

KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,06$

WILCOXONTOETS p -waarden

fase 1 - fase 2 : 0,04

1 - 3 : 0,07

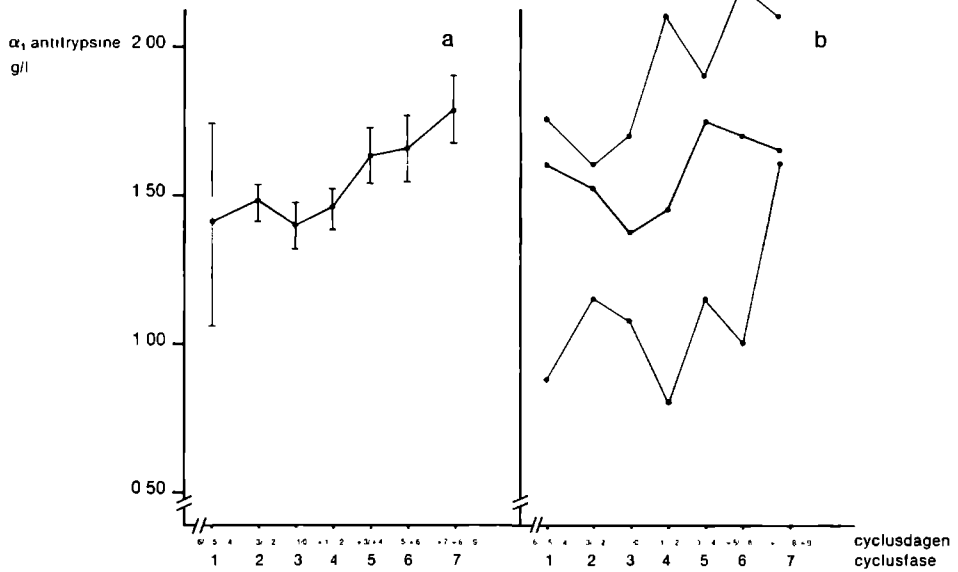
1 - 4 : 0,04

1 - 5 : 0,04

1 - 6 : 0,03

1 - 7 : 0,04

4 - 7 : 0,09



α_1 -antitrypsine
KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,01$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 2 - fase 5 : 0,08

2 - 7 : 0,003

3 - 5 : 0,04

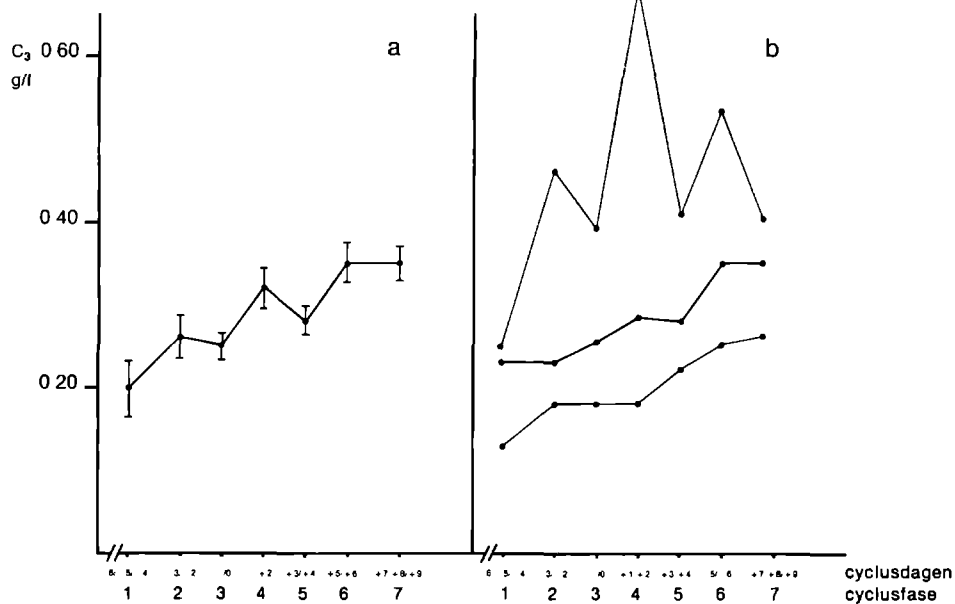
3 - 6 : 0,01

3 - 7 : 0,009

4 - 5 : 0,04

4 - 6 : 0,02

4 - 7 : 0,01

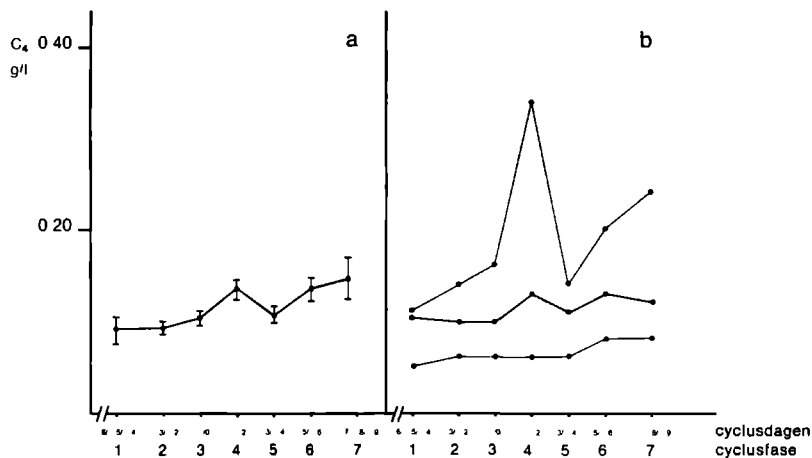


C_3
KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,001$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 4	0,03
1 - 5	0,08
1 - 6	0,01
1 - 7	0,02
2 - 4	0,05
2 - 6	0,01
2 - 7	0,02
3 - 4	0,01
3 - 6	0,003
3 - 7	0,005
5 - 6	0,07
5 - 7	0,04



C_4
KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,02$

WILCOXONTOETS p-waarde

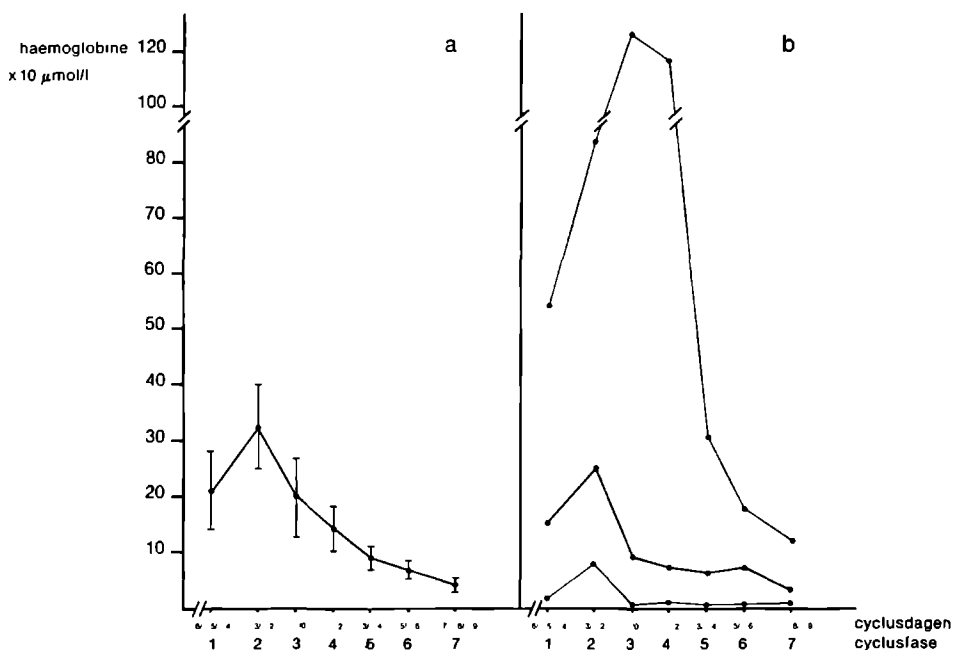
fase 1 - fase 4	0,05
2 - 4	0,006
3 - 4	0,06
1 - 6	0,08
2 - 6	0,08
2 - 7	0,04
4 - 5	0,07

Figuur 5.7.3

Het verloop van de concentraties in de peritoneumvloeistof van de eiwitten na scheiding via radiale-immunodiffusie gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum-, mediaan- en maximumwaarde aangevuld met de resultaten van het statistisch onderzoek indien $p \leq 0,10$

Het haemoglobine en de haematocellulaire bestanddelen in de peritoneumvloeistof (figuur 5.8)

Voor de verdeling van de haemoglobineconcentratie en het leukocytenaantal in de peritoneumvloeistof is een fase-afhankelijkheid aantoonbaar. Voor de verdeling van het percentage macrofagen en het trombocytenaantal is daarentegen geen fase-afhankelijkheid aangetoond. Na een aanvankelijke stijging op CD -3/-2 daalt de mediaanwaarde voor de haemoglobineconcentratie tot aan het einde van de onderzochte periode. De waarden in beide eerste fasen van de onderzochte periode verschillen significant van de waarden in de laatste drie fasen. De waarden in de periode van CD +1/+2 tot en met CD +7/+8/+9 verschillen onderling niet significant van elkaar. De mediaanwaarde voor het leukocytenaantal daalt vanaf het begin van de onderzochte periode tot aan het einde van die periode. Er bestaan geringe aanwijzingen voor een daling van de concentratie na CD -3/-2. Alleen kan worden bevestigd dat de waarden in de laatste fase van de onderzochte periode lager zijn dan de waarden in de voorafgaande fasen.



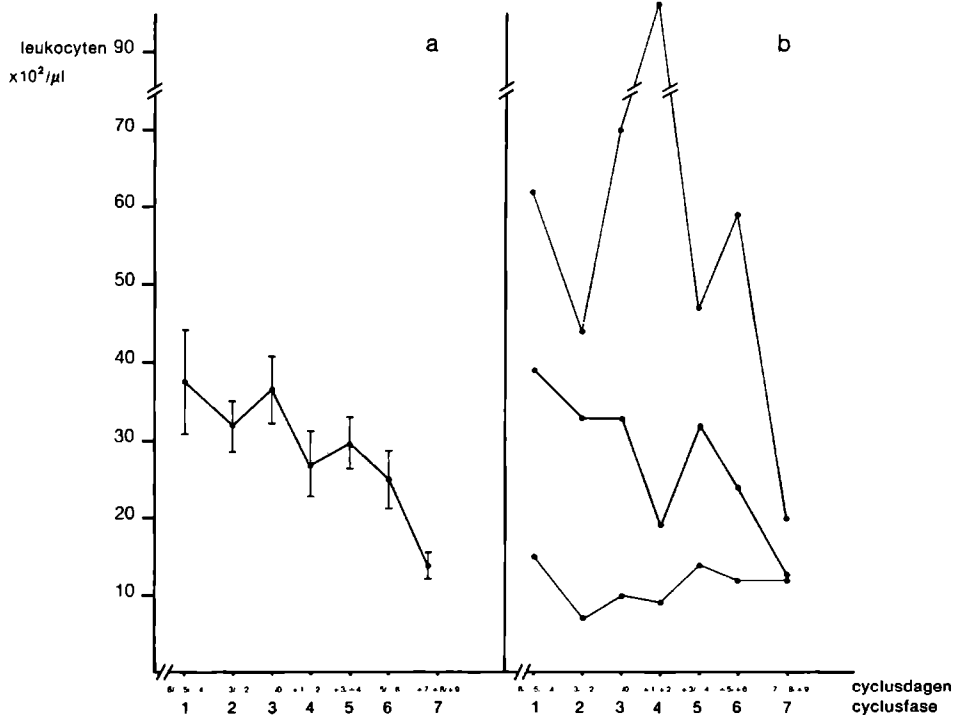
haemoglobine
KRUSKAL-WALLISTOETS

p = 0,007

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 5 0,08

1 -	6	0,06
1 -	7	0,04
2 -	4	0,06
2 -	5	0,003
2 -	6	0,003
2 -	7	0,003
3 -	7	0,07



leukocyten
KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,02$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 7 $\cdot 0,02$

2 - 7 $\cdot 0,01$

3 - 7 $\cdot 0,02$

4 - 7 $\cdot 0,08$

5 - 7 $\cdot 0,006$

6 - 7 $\cdot 0,04$

2 - 4 $\cdot 0,06$

2 - 6 $\cdot 0,08$

Figuur 5 8

Het verloop van de concentraties van het haemoglobine en de haematocellulaire bestanddelen in de peritoncumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruële cyclus (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum-, mediaan- en maximumwaarde aangevuld met de resultaten van het statistisch onderzoek indien $p \leq 0,10$

Hoofdstuk 6

De verhouding tussen de peritoneumvloeistof- en serumwaarden van de diverse parameters gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus

6.1 Inleiding

In dit hoofdstuk zullen de verhoudingen tussen de peritoneumvloeistof- en serumconcentraties van de diverse variabelen tijdens de onderzochte periode van de menstruele cyclus nader worden bestudeerd, voorzover de variabelen simultaan in beide compartimenten zijn bepaald

Met behulp van de peritoneumvloeistof-serumratio (p/s) kan een van de serumconcentratie afwijkend verloop in de peritoneumvloeistof nader worden bestudeerd. Tevens kan een indruk verkregen worden, in welke verhoudingen concentraties van een gegeven parameter tijdens de gehele onderzochte periode in beide compartimenten ten opzichte van elkaar verschillen. In dit hoofdstuk zal hierop worden ingegaan.

Tengevolge van het exsudatieve proces zal niet alleen vloeistof de capillairwand passeren in de richting van de peritoneumholte, maar zullen ook de daarin opgeloste stoffen vanuit het bloed de buikholte bereiken (zie hoofdstuk 2). De mate waarin een bepaalde component de capillairwand passeert is afhankelijk van vele factoren, zoals de concentratiegradient tussen serum en peritoneumvloeistof, de filtratiedruk, de grootte van de endotheelporiën, de moleculaire lading en de eventuele binding van de betreffende stof aan transporteiwitten. De concentratie van een bepaalde stof in de peritoneumvloeistof is echter niet alleen afhankelijk van dit exsudatieve proces. De concentratie kan ook onder invloed staan van het secreet dat vanuit de tuba de buikholte bereikt, veranderen door directe diffusie vanuit het ovarium, dan wel worden beïnvloed door een lokale productie in de buikholte door peritoneummesothelcellen en cellulaire bestanddelen in het peritoneumvloeistof. Ook een lokale biodegradatie of een intra-abdominaal verbruik van de betreffende component kan een belangrijke rol spelen. Het dynamische evenwicht tussen exsudatie en absorptie kan in het verloop van de menstruele cyclus beïnvloed worden door stoffen met een vaso-actieve werking, die zowel in de buikholte als in de circulatie voorkomen (VERGER *et al.*, 1983) (figuur 2.1.2). Indien de concentratie van een bepaalde stof alleen bepaald zou worden door exsudatie en absorptie, dan kan de p/s alleen groter dan een zijn indien de exsudatie de absorptie overtreft. Iedere stof heeft zijn eigen biokinetiek in de buikholte (VERGER *et al.*, 1983). De verschillen in concentratie tussen peritoneumvloeistof en serum, die bestaan op basis van het exsudatieve proces, kunnen niet gedifferentieerd worden van de totale concentratie in de peritoneumvloeistof. Dit is alleen mogelijk indien de betreffende variabele nagenoeg alleen voorkomt in een aan eiwit gebonden vorm, zoals voor het 17β -oestradiol.

het geval is (LIPSETT, 1978) De concentratieverschillen tussen serum en peritoneumvloeistof die bestaan op basis van het exsudatieve proces, kunnen in dat geval genivelleerd worden door de concentraties in beide compartimenten uit te drukken per gram eiwit Deze wijze van handelen lijkt alleen zinvol wanneer nauwelijks sprake is van een directe bijdrage vanuit de ovaria, het tubasecreet, het peritoneummesothel of de cellulaire componenten aan de concentratieopbouw in de peritoneumvloeistof

De peritoneumvloeistof-serumratio's (p/s) worden beschreven voor de totale eiwitconcentratie en de concentraties van de eiwitfracties na elektroforese, de hormonale steroïden, glycoproteïnen en polypeptiden Alleen voor het 17β -oestradiol zal de peritoneumvloeistof-serumratio (p/s) berekend worden nadat de concentraties zijn bepaald per gram eiwit (p'/s') om bovengenoemde redenen

Bij de berekening van de p/s en de p'/s' is steeds uitgegaan van de individuele, simultaan bepaalde waarnemingen per patient en niet van de gemiddelden berekend per cyclusfase

6.2 Het onderzoekbestand

De berekening van de p/s of p'/s' voor ieder der variabelen was niet steeds mogelijk bij de in totaal 100 vrouwen, door het ontbreken van een parallel bepaalde serum- of peritoneumvloeistofwaarde De verdeling over de verschillende fasen van de onderzochte periode is weergegeven in de verschillende appendices

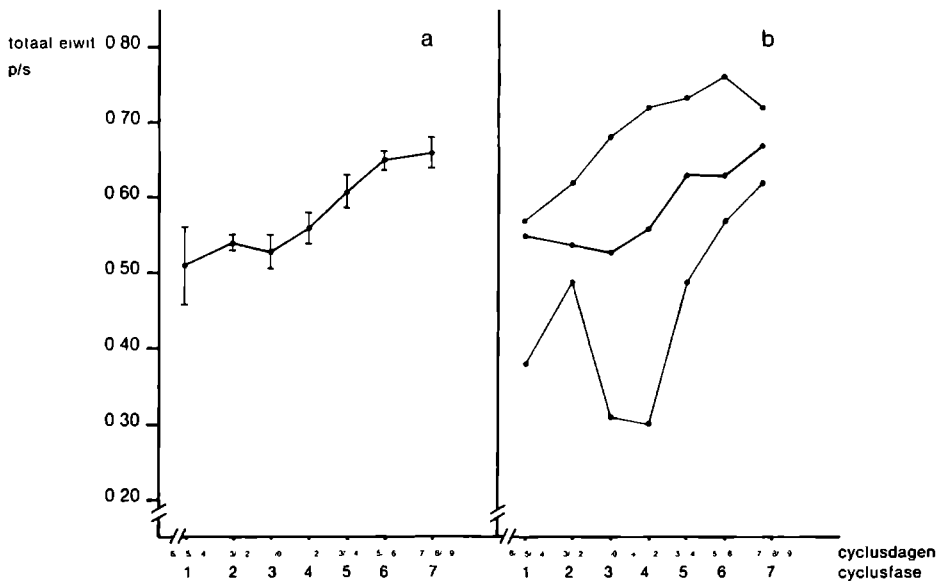
6.3 De peritoneumvloeistof-serumratio (p/s) voor de concentraties van de niet-hormonale eiwitten

(figuur 6.3.1 en 6.3.2)

Voor de p/s van de totale eiwitconcentratie, de albumineconcentratie en van de α_1 -, β - en γ -globulineconcentratie is een fase-afhankelijkheid aan te tonen voor het verloop in de onderzochte periode van de menstruele cyclus, terwijl dit voor de p/s van de α_2 -globulineconcentratie niet kan worden aangetoond

De mediaanwaarde van de p/s voor de totale eiwitconcentratie laat na een min of meer stabiel niveau in de eerste vier fasen van de onderzochte periode een stijging zien, die zich voortzet tot aan het einde van de onderzochte periode De waarden in de periode tot en met CD +1/+2 zijn alle significant lager dan de waarden in de periode daarna, zonder dat de waarden binnen elk der perioden significant verschillen

De mediaanwaarde van de p/s voor de albumineconcentratie vertoont vanaf het begin van de onderzochte periode een stijgende tendens, die zich voortzet tot aan het einde van de onderzochte periode De waarden in de periode vanaf CD -6/-5/-4 tot en met CD +1/+2 zijn significant lager dan de waarden in de hierop volgende fasen (CD +3/+4 tot en met CD +7/+8/+9) De mediaanwaarde van de p/s voor de α_1 -globulineconcentratie laat na een geringe daling tot een minimum in CD -1/0 een stijgende tendens zien, met een maximum in de laatste fase van de onderzochte periode De waarden in de eerste drie fasen van de onderzochte periode zijn significant lager dan de waarden in de laatste twee fasen van diezelfde periode De mediaanwaarde van de p/s voor de β -globulineconcentratie stijgt na CD -3/-2 tot een maximum in de laatste fase van de onderzochte periode Over het



p/s totaal eiwit
KRUSKAL-WALLISTOETS

$p < 0,0001$

WILCOXONTOETS p -waarde

fase 1 - fase 5	0,05
1 - 6	0,006
1 - 7	0,01
2 - 5	0,01
2 - 6	0,0003
2 - 7	0,0008
3 - 5	0,02
3 - 6	0,0001
3 - 7	0,003
4 - 5	0,03
4 - 6	0,0003
4 - 7	0,0006

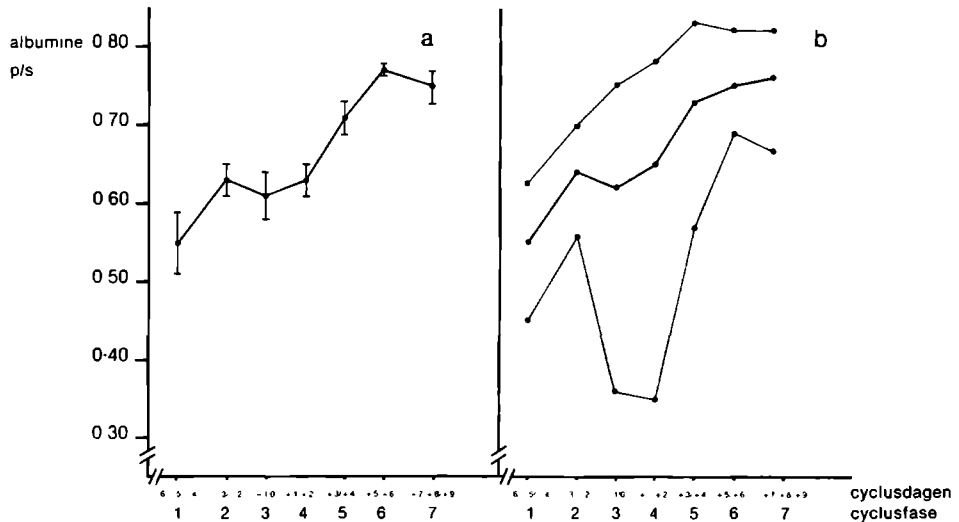
Figuur 6.3.1
Het verloop van de p/s voor de totale eiwitconcentratie gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum-, mediaan-, en maximumwaarde aangevuld met de resultaten van het statistisch onderzoek indien $p \leq 0,10$

algemeen zijn de waarden in de periode vanaf CD $-3/-2$ tot en met CD $+1/+2$ significant lager dan de waarden in de laatste drie fasen van de onderzochte periode. De mediaanwaarde van de p/s voor de γ -globulineconcentratie stijgt na CD $-1/0$ tot een maximum op CD $+5/+6$ waarna een daling volgt. De waarden op CD $-3/-2$ en CD $-1/0$ zijn significant lager dan de waarden in de laatste drie fasen, terwijl de waarden op CD $+1/+2$ alleen significant verschillen van de waarden in de laatste twee fasen van de onderzochte periode.

Er bestaat een duidelijke overeenkomst tussen de patronen van de p/s en de peritoneumvloeistofconcentratie voor de niet-hormonale eiwitten. Daar voor de niet-hormonale eiwitten in het serum geen fase-afhankelijk verloop aantoonbaar is, mag

verondersteld worden dat het verloop van de p/s hoofdzakelijk bepaald wordt door het verloop van de peritoneumvloeistofconcentratie gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus. Als enige uitzondering hierop blijkt echter dat voor het verloop van de γ -globulineconcentratie noch in de peritoneumvloeistof, noch in het serum een fase-afhankelijkheid aantoonbaar is voor de onderzochte periode van de menstruele cyclus, terwijl dit voor de p/s wél het geval is.

Over het algemeen vertoonden de patronen van de gemiddelden en mediaanwaarden van de p/s voor niet-hormonale eiwitten een sterke overeenkomst.



p/s albumine

KRUSKAL-WALLISTOETS

$p < 0,0001$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 5 : 0,02

1 - 6 : 0,004

1 - 7 : 0,01

2 - 5 : 0,03

2 - 6 : 0,0001

2 - 7 : 0,004

3 - 5 : 0,02

3 - 6 : 0,0004

3 - 7 : 0,003

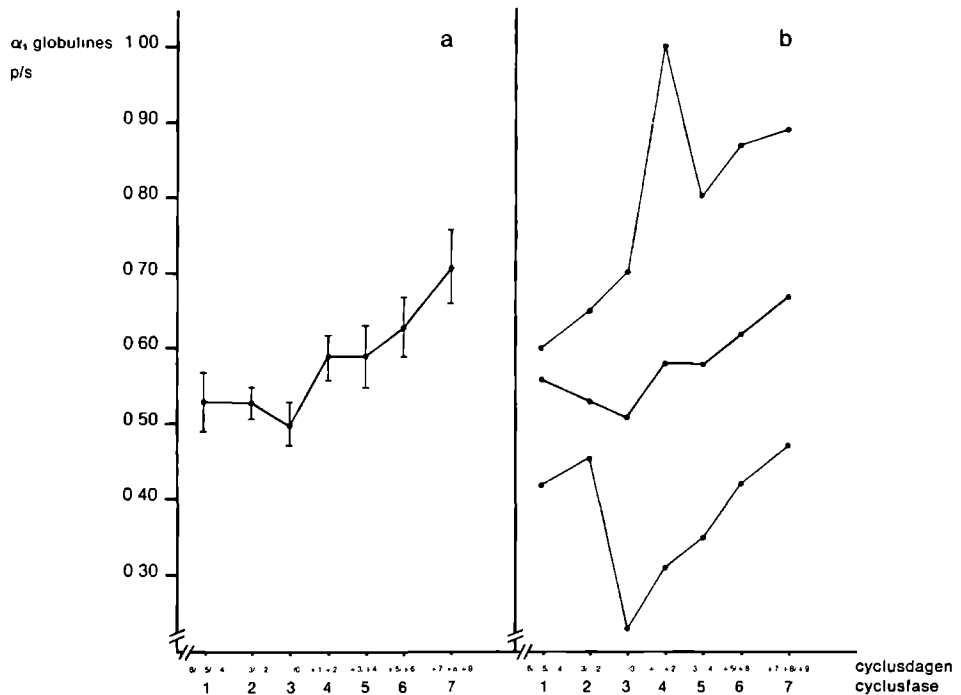
4 - 5 : 0,04

4 - 6 : 0,0002

4 - 7 : 0,0004

1 - 2 : 0,07

1 - 4 : 0,09



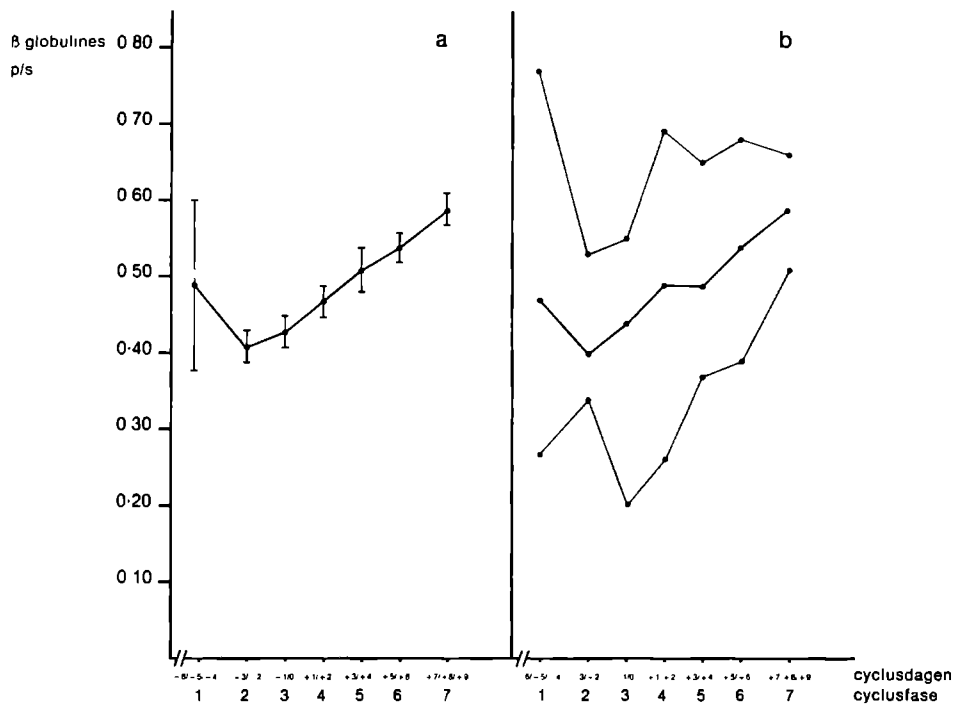
p/s α_1 -globulines
KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,02$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 6 : 0,08

- 1 - 7 : 0,03
- 2 - 6 : 0,04
- 2 - 7 : 0,005
- 3 - 6 : 0,03
- 3 - 7 : 0,002
- 4 - 7 : 0,04
- 5 - 7 : 0,08
- 3 - 4 : 0,08



p/s β-globulines

KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,0007$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 2 - fase 5 : 0,009

2 - 6 : 0,002

2 - 7 : 0,001

3 - 5 : 0,05

3 - 6 : 0,009

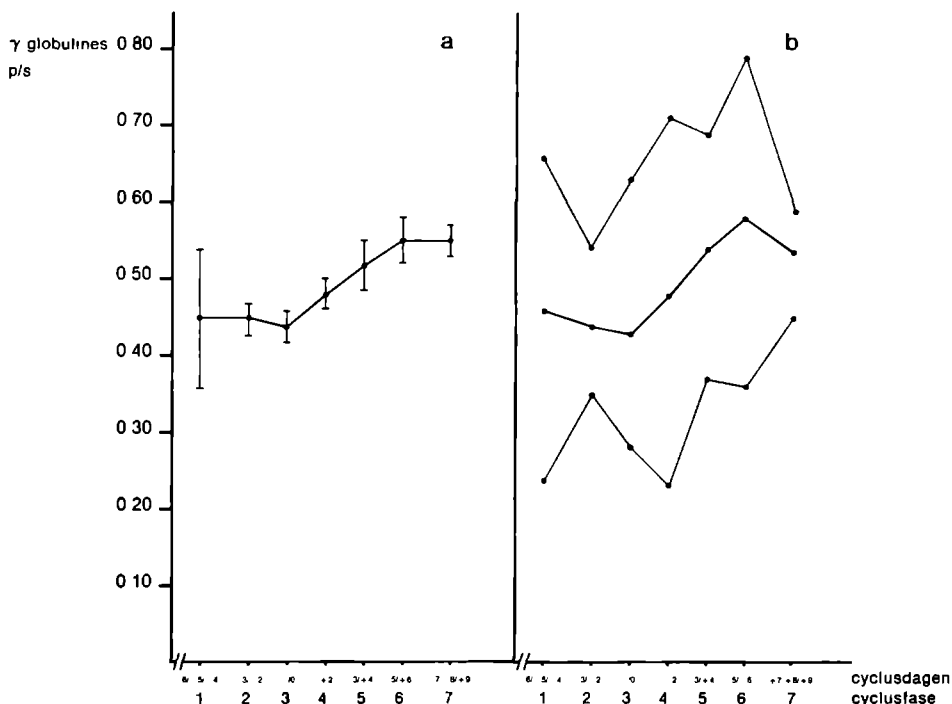
3 - 7 : 0,0005

4 - 6 : 0,04

4 - 7 : 0,005

5 - 7 : 0,08

2 - 4 : 0,06



p/s γ -globulines
KRUSKAL-WALLISTOETS

p = 0,02

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 2 - fase 5 0,07

2 - 6 0,02

2 - 7 0,01

3 - 5 0,03

3 - 6 0,01

3 - 7 0,007

4 - 6 0,05

4 - 7 0,04

Figuur 6.3.2

Het verloop van de p/s voor de concentraties van de elektroforetisch gescheiden eiwitten gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum, mediaan-, en maximumwaarde aangevuld met de resultaten van het statistisch onderzoek indien $p \leq 0,10$

6.4

De peritoneumvloeistof-serumratio (p/s) voor de concentraties van de hormonale steroïden (figuur 6.4)

Het verloop van de p/s voor de 17β -oestradiol- en progesteronconcentratie vertoont tijdens de onderzochte periode van de menstruele cyclus een fase-afhankelijk patroon. De mediaanwaarde van de p/s voor de 17β -oestradiolconcentratie blijft min of meer constant in de eerste drie fasen van de onderzochte periode, waarna een stijging tot een maximum optreedt op CD +1/+2. De mediaanwaarde blijft daarna min of meer constant, gevolgd door een daling in de laatste fase van de onderzochte periode. De waarden in de eerste drie fasen van de onderzochte periode zijn over het algemeen significant lager dan de waarden in de daaropvolgende fasen. De waarden op CD +1/+2 zijn significant hoger dan de waarden

in de laatste fase van de onderzochte periode De p/s voor de 17 β -oestradiolconcentratie is in de eerste twee fasen van de onderzochte periode significant lager dan 1 De waarden in de periode vanaf CD +1/+2 tot en met CD +5/+6 zijn significant hoger dan 1, terwijl de waarden in de laatste fase van de onderzochte periode niet meer significant van 1 afwijken (tabel 6 4 1) Indien de peritoneumvloestof-serumratio berekend wordt nadat de concentraties in beide compartimenten zijn uitgedrukt per gram eiwit (p'/s') voor wat betreft de 17 β -oestradiolconcentratie, dan blijkt het patroon van de mediaanwaarden een nagenoeg identiek verloop te vertonen met de p/s Dit blijkt eveneens uit de toetsresultaten van de Kruskal-Wallistoets en de Wilcoxontoetsen (tabel 6 4 2) De p'/s' wijkt in de eerste twee fasen van de onderzochte periode niet langer significant van 1 af, terwijl dit voor de p/s wel het geval is

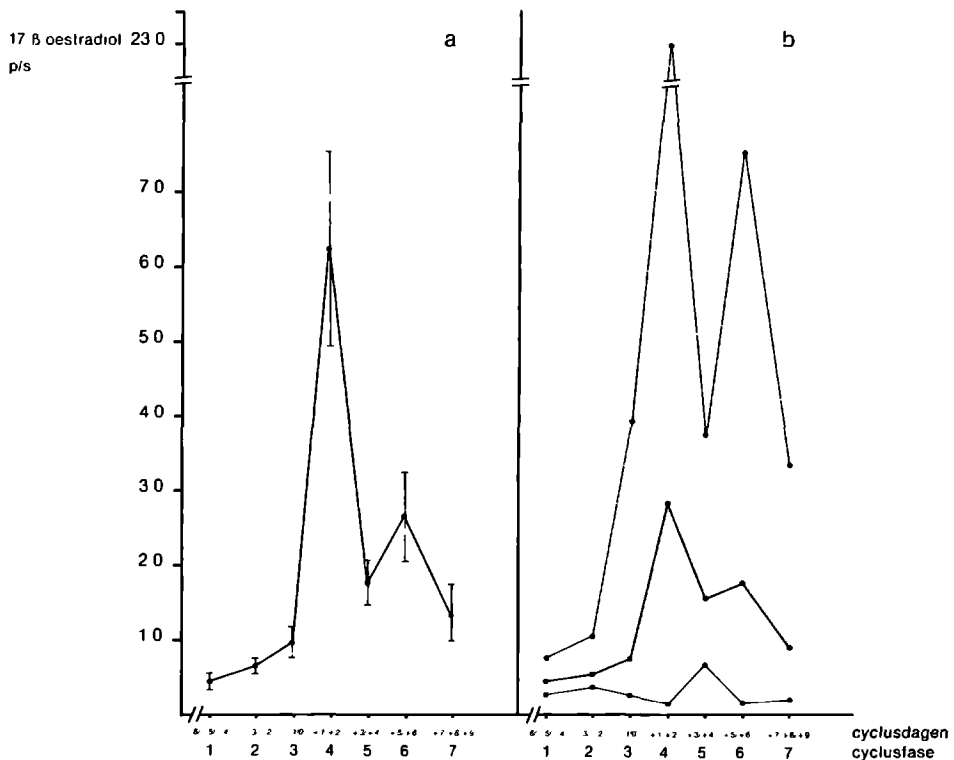
Tabel 6 4 2

Het verloop van de p'/s' voor het 17 β -oestradiol gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus, aangevuld met de resultaten van de KRUSKAL-WALLISTOETS en WILCOXONTOETSEN indien $p \leq 0,10$)

p'/s' 17 β-oestradiol						
	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
CD -6/-5/-4	4	1,1	0,4	0,7	1,1	1,4
-3/-2	10	1,3	0,5	0,8	1,1	2,2
-1/0	13	1,8	1,8	0,5	1,2	5,7
+1/+2	28	10,9	11,6	0,5	4,8	43,6
+3/+4	12	3,1	1,9	1,0	2,5	7,6
+5/+6	12	4,2	3,4	0,4	3,6	11,3
+7/+8/+9	7	2,1	1,4	0,8	1,9	4,9

p'/s' (p/s) 17 β-oestradiol			
KRUSKAL-WALLISTOETS		WILCOXONTOETSEN	p-waarde
p = 0,0001 (0,00001)		fase 1 - fase 4	0,001 (0,002)
	1 -	5	0 009 (0 001)
	1 -	6	0,06 (0 02)
	1 -	7	(0,02)
	2 -	4	0,0005 (0,0006)
	2 -	5	0,002 (0,002)
	2 -	6	0,02 (0,01)
	2 -	7	(0,03)
	3 -	4	0,009 (0,006)
	3 -	5	0,01 (0,01)
	3 -	6	0,04 (0,03)
	4 -	5	0,04 (0,05)
	4 -	7	0,02 (0,04)

() = toetsresultaten p/s



p/s 17 β -oestradiol

KRUSKAL-WALLISTOETS

$p < 0,0001$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 4 : 0,002

1 - 5 : 0,001

1 - 6 : 0,02

1 - 7 : 0,02

2 - 4 : 0,0006

2 - 5 : 0,002

2 - 6 : 0,01

2 - 7 : 0,03

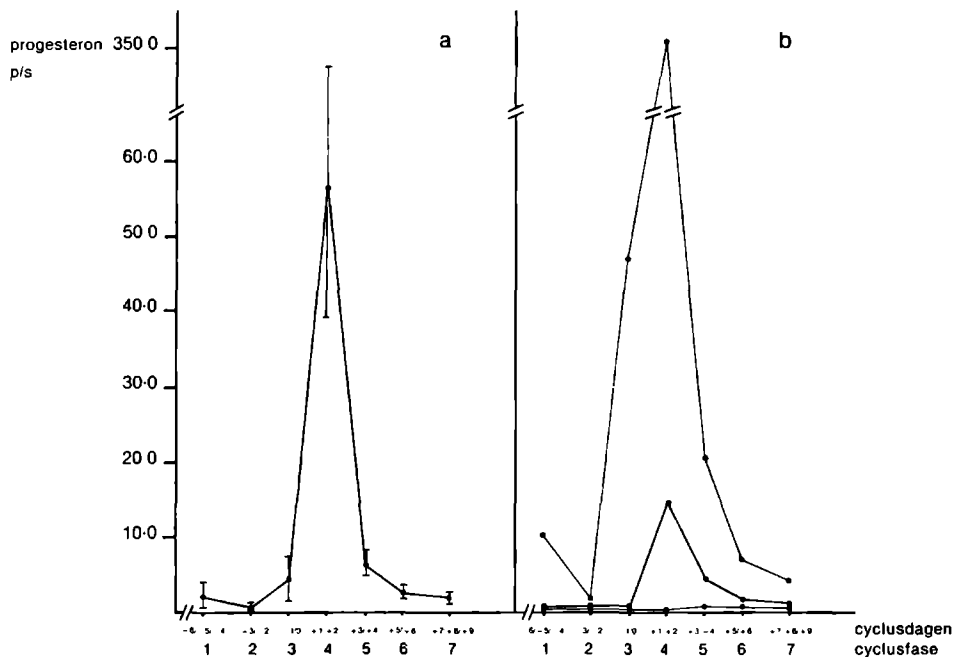
3 - 4 : 0,0006

3 - 5 : 0,01

3 - 6 : 0,03

4 - 5 : 0,05

4 - 7 : 0,04



p/s progesteron
KRUSKAL-WALLISTOETS

$p > 0,0001$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 4 : 0,004

1 -	5 : 0,02
2 -	4 : 0,0002
2 -	5 : 0,0001
2 -	6 : 0,0004
2 -	7 : 0,02
3 -	4 : 0,005
3 -	5 : 0,005
3 -	6 : 0,003
3 -	7 : 0,08
4 -	5 : 0,02
4 -	6 : 0,003
4 -	7 : 0,01
5 -	6 : 0,02
5 -	7 : 0,007

Figuur 6.4

Het verloop van de p/s voor de hormonale steroidconcentraties gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus: (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum-, mediaan-, en maximumwaarden aangevuld met de resultaten van het statistisch onderzoek indien $p \leq 0,10$

De mediaanwaarde van de p/s voor de progesteronconcentratie blijft in de eerste drie fasen van de onderzochte periode laag en min of meer constant, waarna op CD +1/+2 een sterke stijging optreedt tot een maximum. Hierna daalt de p/s voor de progesteronconcentratie tot aan het einde van de onderzochte periode, waarbij de daling het meest uitgesproken is op CD +3/+4. De waarden in de periode na CD -1/0 zijn significant hoger dan de waarden in de periode daarvoor, met uitzondering van de waarden berekend voor CD -6/-5/-4 die niet significant verschillen van de waarden in de twee laatste fasen van de onderzochte periode (CD +5/+6, CD +7/+8/+9). Na CD +3/+4 daalt de p/s voor de progesteronconcentratie tot het niveau van de waarden in het begin van de onderzochte periode. De p/s voor de progesteronconcentratie is alleen significant hoger dan 1 in de periode vanaf CD +1/+2 tot en met CD +5/+6, terwijl dit voor de fasen voorafgaand en aansluitend niet het geval is (tabel 6 4 1).

Tabel 6 4 1

Resultaten van de Wilcoxon-toetsen voor de p/s en p/s** van de hormonale steroïden, glycoproteïnen en polypeptiden weergegeven als p-waarden ter detectie van significante afwijkingen van 1,0

		CD -6/-5/-4	CD -3/-2	CD -1/0	CD +1/+2	CD +3/+4	CD +5/+6	CD +7/+8/+9
17 β -oestradiol (E-2)	p/s	0,04 ↓	0,02 ↓	0,29	<0,001 ↑	0,03 ↑	0,04 ↑	0,55
	p/s*	0,86	0,22	0,08	<0,001 ↑	0,003 ↑	0,007 ↑	0,05 ↑
Progesteron (P)	p/s	1,00	0,35	0,34	<0,001 ↑	0,002 ↑	0,003 ↑	0,08
FSH	p/s	0,28	0,01	0,03	<0,001 ↑	0,40	0,27	0,02 ↑
LH	p/s	0,11	0,68	0,53	0,15	0,36	0,06	0,42
Prolactine (PRL)	p/s	0,86	0,10	0,02 ↓	0,02 ↓	0,58	0,22	0,35

↓ = significant lager dan 1

↑ = significant hoger dan 1

* Peritoneumvloei-stof-serumratio, berekend nadat de concentraties in beide compartimenten zijn uitgedrukt per gram eiwit

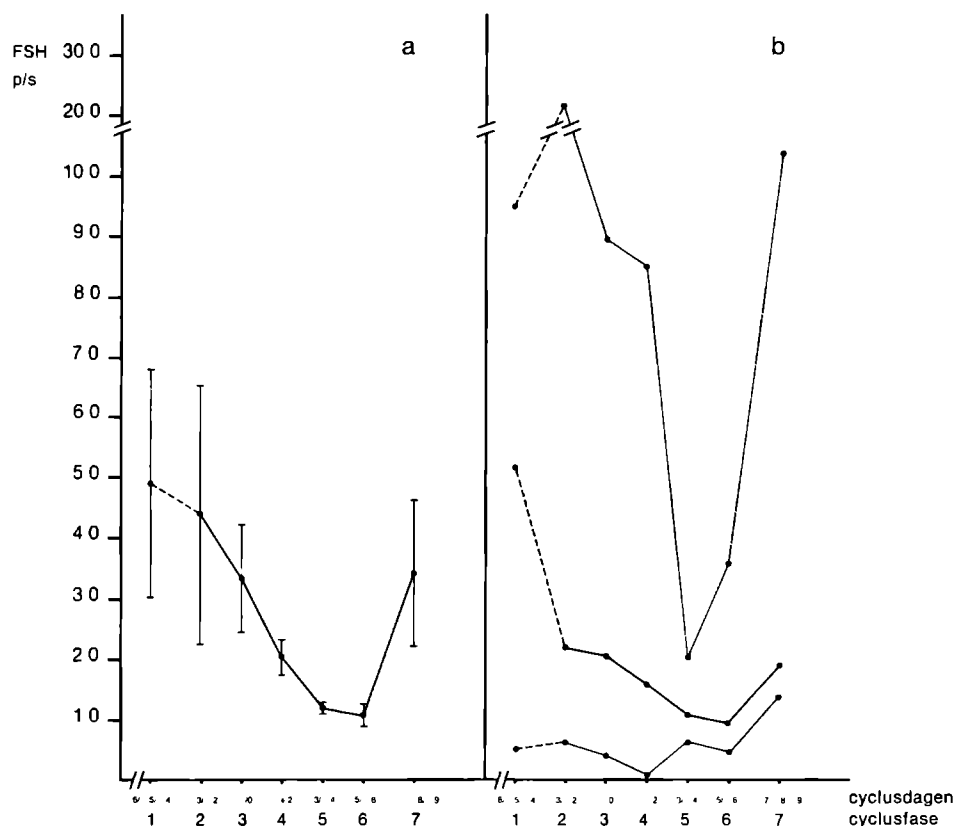
6 5 De peritoneumvloei-stof-serumratio (p/s) voor de concentraties van de glycoproteïnen en polypeptiden

(figuur 6 5)

Voor het verloop van de p/s voor de FSH en LH-concentratie is een fase-afhankelijkheid aangetoond voor de onderzochte periode van de menstruele cyclus. Voor het verloop van de p/s voor de prolactineconcentratie is dit niet aangetoond.

Het patroon van de p/s voor de FSH-concentratie, gekarakteriseerd door de mediaanwaarden, vertoont vanaf het begin van de onderzochte periode een dalende tendens die zich voortzet tot en met de voorlaatste fase van de onderzochte periode, alwaar een minimumwaarde wordt bereikt, gevolgd door een stijging in de laatste fase. De waarden op CD -6/-5/-4 verschillen niet significant van de waarden in de overige fasen van de onderzochte periode, waarschijnlijk vanwege de grote spreidingen in de individuele waarden van de peritoneumvlocistof. De waarden op CD +3/+4 en CD +5/+6 zijn significant lager dan de waarden in de overige fasen. Alleen in de periode vanaf CD -3/-2 tot en met CD +1/+2 evenals in de laatste fase is de p/s significant hoger dan 1, terwijl in de andere fasen van de onderzochte periode de p/s niet significant van 1 afwijkt (tabel 6.4.1).

Het verloop van de p/s voor de LH-concentratie, gekarakteriseerd door de mediaanwaarden,

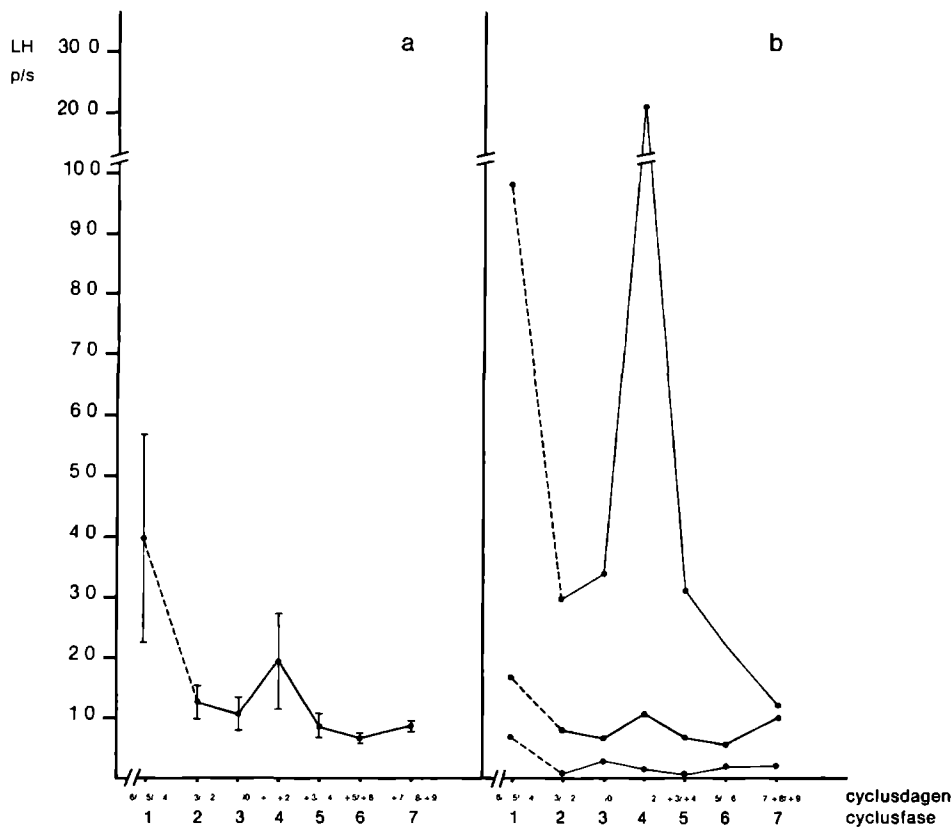


p/s FSH
KRUSKAL-WALLISTOETS

p = 0,01

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 5 0,02
 1 - 6 0,03
 3 - 5 0,06
 3 - 6 0,04
 4 - 5 0,02
 4 - 6 0,003
 7 - 5 0,01
 7 - 6 0,002



p/s LH
KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,05$

WILCOXONTOETS p -waarde

fase 1 - fase 3 0,05

1 - 5 0,02

1 - 6 0,01

1 - 7 0,07

4 - 6 0,01

Figuur 6.5

Het verloop van de p/s voor de glycoproteïneconcentraties gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum-, mediaan-, en maximumwaarden aangevuld met de resultaten van het statistisch onderzoek indien $p \leq 0,10$

is min of meer constant en alleen onderbroken door hogere waarden op CD -6/-5/-4, CD +1/+2 en CD +7/+8/+9. De betekenis van deze hogere waarden is gezien de toetsresultaten gering. De waarden op CD -6/-5/-4 zijn significant hoger dan de waarden in de andere fasen van de onderzochte periode, met uitzondering van de waarden op CD -3/-2 en CD +1/+2. De waarden na CD +1/+2 wijken alleen significant af van de waarden op CD +5/+6. In geen enkele fase van de onderzochte periode wijkt de p/s voor de LH-concentratie significant van 1 af (tabel 6.4.1).

De p/s voor de prolactineconcentratie wijkt alleen op CD -1/0 en op CD +1/+2 significant van 1 af. De waarden in deze fase zijn significant lager dan 1 (tabel 6.4.1).

Hoofdstuk 7

Discussie betreffende de parameters in de peritoneumvloeistof, hun onderlinge relaties en hun relaties tot de serumparameters

Inleiding

Het doel van het gepresenteerde onderzoek is om een indruk te krijgen van de fysiologische veranderingen van diverse biochemische parameters in de peritoneumvloeistof gedurende de peri-ovulatoire periode van de menstruele cyclus, waarbij de nadruk is gelegd op de hormonale variabelen

Nagenoeg iedere auteur verdeelt de onderzochte periode van de menstruele cyclus geheel op eigen wijze in fasen. Voor de cyclusedatering is meestal gebruik gemaakt van een endometriumbiopsie, aangevuld met resultaten van hormonale bepalingen in urine en serum, de BTC (Basale Temperatuur Curve) en het laparoscopisch onderzoek (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m, 1978, KONINCKX e m, 1980a, KONINCKX e m, 1980c, DONNEZ e m, 1982). De cyclusedatering op basis van de histologie van de endometriumbiopsie werd uitgevoerd volgens de criteria van Noyes en Haman (1953). In de relatie tussen de LH-piek en de histologische datering van de endometriumbiopsie bestaat een spreiding van ongeveer 4 dagen, hetgeen aanzienlijk is (KONINCKX e m, 1977).

De LH-SIR en in iets mindere mate de LH-piek zelf hebben de meest constante relatie tot het moment van ovulatie (WHO TASK FORCE INVESTIGATORS, 1980). Toch blijkt uit studies waarbij gebruik is gemaakt van de histologische datering van ovariumweefsel volgens de criteria van Corner (1956), dat zowel voor de LH-SIR als voor de LH-piek nog een aanzienlijke spreiding bestaat ten opzichte van het ovulatiemoment. De ovulatie vindt 24 uur tot 56 uur na de LH-SIR plaats, terwijl dit voor de LH-piek tussen de 8 uur en 40 uur bedraagt. Een gedeelte van deze spreiding kan bovendien nog veroorzaakt worden door de mate van variatie in de histologische datering van het ovariumweefsel (CROXATTO e m, 1980). Indien dag 0 is gedefinieerd als de dag van de LH-piek, dan kan de ovulatie plaatsvinden op dag 0, dag +1 en dag +2. De meeste ovulaties zullen echter plaatsvinden op dag +1. In het eigen onderzoek kon de LH-piek gedetecteerd worden bij 22 van de 100 evalueerbare patienten. In de resterende 78 gevallen is het moment van de LH-piek op indirecte wijze bepaald met behulp van de gemiddelde progesteronconcentratie op het moment van de LH-piek. De spreiding ten aanzien van het ovulatiemoment kan hierdoor toenemen, hetgeen gevolgen kan hebben voor de onderverdeling van de gegevens voortkomend uit peritoneumvloeistofanalyses in de diverse fasen van de onderzochte periode.

Concluderend kan worden gesteld dat de spreiding in de waarnemingen niet alleen wordt bepaald door de interindividuele biologische spreiding, maar ook door de wijze waarop de

onderzochte periode is onderverdeeld in fasen, hoe de verdeling van de proefpersonen binnen een cyclusfase is en door de mate van zorgvuldigheid waarmee dag 0 is gedefinieerd ten opzichte van het ovulatiemoment

De oorsprong van de peritoneumvloeistof

Uit de tot nu toe gepubliceerde onderzoekresultaten betreffende de hoeveelheid geaspirerde peritoneumvloeistof gedurende de menstruele cyclus blijkt steeds, dat de volumina in de postovulatoire periode hoger zijn dan in de preovulatoire periode. Het maximum wordt bereikt in de fase direct na de ovulatie (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m, 1978, KONINCKX e m, 1980a, DONNEZ e m, 1982, CRAIN en LUCIANO, 1983, DONNEZ e m, 1983). Ook uit het eigen onderzoek blijkt dit, de maximale mediaanwaarde is echter pas bereikt op CD +5/+6. Daarentegen zijn de volumina in de postovulatoire fasen evenwel onderling niet significant verschillend. Een stijgende tendens in de periode vanaf het midden van de folliculaire fase tot aan het ovulatiemoment kon noch in bovengenoemde studies, noch in het eigen onderzoekmateriaal statistisch worden bevestigd. De dalende tendens in de tweede helft van de secretiefase is door meerdere auteurs vermeld, maar alleen door Maathuis (1977) en Maathuis e m (1978) statistisch significant bevonden.

De peritoneumvloeistof moet beschouwd worden als een exsudatie produkt van het hormonaal actieve ovarium. Dit valt af te leiden uit het feit dat bij vrouwen in de postmenopauze, bij mannen en bij gebruiksters van een oraal anticonceptivum kleinere volumina werden gemeten dan bij vrouwen met hormonaal actieve ovaria (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m, 1978, KONINCKX e m, 1980a, DONNEZ e m, 1982). Elf patienten uit de eigen onderzoekpopulatie, die uitgesloten zijn van verdere evaluatie omdat zij voor de onderzochte periode als anovulatoir/preovulatoir geklassificeerd zijn, vertonen ook lage peritoneumvloeistofvolumina ($\bar{x} \pm SD = 4,2 \pm 3,7$ ml, variërend van 0 tot 13 ml). Dit gemiddelde volume is in overeenstemming met het volume op CD -6/-5/-4 gemeten bij vrouwen met een "ovulatoire" cyclus. De waarden zijn wel hoger dan bij vrouwen in de postmenopauze, hetgeen wijst op enige ovarieel activiteit in deze anovulatoire/preovulatoire groep (KONINCKX e m, 1980a). De volumina peritoneumvloeistof gemeten bij de laatstgenoemde groep, zijn vergelijkbaar met de hoeveelheden gemeten bij vrouwen die een oraal anticonceptivum gebruiken in de vorm van een combinatiepreparaat (KONINCKX e m, 1980a, DONNEZ e m, 1982).

Om de invloed van het ovulatiemoment op het peritoneumvloeistofvolume nader te bestuderen is door Koninckx e m (1980b) gebruik gemaakt van de bevindingen bij patienten met het LUF-syndroom. Gemeten volumina waren gelijk en de steroïdspiegels waren lager dan de waarnemingen bij een controle groep. Hieruit werd geconcludeerd dat de aanwezigheid van een ovulatiestigma geen invloed had op de direct postovulatoir gemeten volumina en dat het 17β -oestradiol en het progesteron geen invloed uitoefenden op de transportcapaciteit van vloeistof door het peritoneum. Daar uit dit onderzoek de belangrijke conclusie wordt getrokken dat de invloed van de steroïden op het vloeistoftransport door het peritoneum gering is, is het nodig om aandacht te besteden aan de wijze waarop men tot deze conclusies is gekomen. Het onderzoek is uitgevoerd gedurende een vijf dagen durende periode direct na de ovulatie, waarbij zowel voor de LUF-groep als voor de controlegroep een mediaanwaarde (berekend binnen het log-normale model) wordt

weergegeven, zonder dat de periode van vijf dagen verder is onderverdeeld. Er bestond een grote spreiding in de waarnemingen. Wil men echter de invloed van de ovulatie op het peritoneumvloeistofvolume nader bestuderen dan zal deze invloed zich duidelijker profileren naarmate het ovulatiemoment duidelijker gedefinieerd is, de duur van de onderzochte fase kleiner en het aantal waarnemingen binnen de onderzochte fase groter is. Het trekken van conclusies uit de gegevens zoals gepresenteerd door Koninckx e m (1980b) zal dus met de grootste voorzichtigheid dienen te geschieden. Coulam e m (1982) nam met behulp van echoscopie een duidelijke toename waar van vrij vocht in het cavum Douglasi direct na de ovulatie, hetgeen erop duidt dat de ovulatie zelf in dit proces van belang is. Tijdens de ovulatie wordt de inhoud van de follikelholte in de buikholte gedeponneerd. Het ovulatiemoment zou een goede verklaring kunnen zijn voor de stijging van het peritoneumvloeistofvolume van 7 ml direct preovulatoir tot 13,5 ml direct postovulatoir (O'HERLIHY e m , 1980, KERIN e m , 1981, TESTART e m , 1982).

Het hoog blijven van het peritoneumvloeistofvolume in de latere fasen kan hieruit echter niet verklaard worden. De peritoneumvloeistof wordt een exsudaat genoemd wegens de relatief hoge eiwitconcentratie ten opzichte van serum. De bevindingen gedaan in het eigen onderzoek zijn wat dit betreft in kwantitatieve zin in overeenstemming met eerdere bevindingen (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m , 1978, KONINCKX e m , 1980c). Evenals in het eigen onderzoek vond Koninckx e m (1980b) een eiwitconcentratie-stijging in de postovulatoire periode. Maathuis (1977) mat alleen een concentratiedaling vlak voor de ovulatie. Tijdens de preovulatoire fase neemt de circulatie in de thecacapillairen van de dominante follikel snel toe, vooral onder invloed van oestrogenen. (BURR en DAVIES, 1951, FRIEDERICI, 1967, MOOR e m , 1975, SCANES e m , 1982, ZELEZNIK, 1982, OKUDA e m , 1983) hetgeen aanleiding geeft tot een verhoogde exsudatie. Opmerkelijk is echter dat zowel het volume als de totale eiwitconcentratie in de peritoneumvloeistof niet significant stijgen in de preovulatoire fasen van de onderzochte periode. Maathuis (1977) en Maathuis e m (1978) vonden echter een positieve correlatie tussen de 17β -oestradiolconcentratie in het serum en het peritoneumvloeistofvolume gedurende de preovulatoire fase. Dit is noch door andere onderzoekers noch in het eigen onderzoek bevestigd ($n=30$, $r=0,14$, $p>0,05$). Onder invloed van de LH-piek zal een toenemende luteïnisatie plaatsvinden en neemt de oestrogensynthese af (BOMSEL-HELMREICH e m , 1979, BRAILLY e m , 1981, TESTART e m , 1982, BRAILLY e m , 1982). De progesteronproductie neemt tegelijk progressief toe (DIZFRFGA e m , 1980, FRITZ en SPERHOFF, 1982). Het is mogelijk dat progesteron evenals oestrogenen een positieve invloed op de circulatie hebben (NISWENDER e m , 1976). De juiste toename van de grootte van de follikelholte na de LH piek is onduidelijk. Sommige auteurs vermelden een toename van de follikelgrootte, anderen zagen een stilstand in de groei of zelfs een achteruitgang van de follikeldiameter (zie overzicht WETZELS, 1983). Opgemerkt dient te worden, dat onder invloed van het LH de productie van prostaglandines zal toenemen (LEMAIRE e m , 1973, LEMAIER e m , 1975, BAUMINGER e m , 1975, ZOR e m , 1977, VELDHUIS e m , 1982). $\text{PGF}_{2\alpha}$ heeft in tegenstelling tot PGE_2 een vasoconstrictieve werking, hetgeen de circulatie in de follikel zal doen verminderen (KALEY en WEINER, 1971, SCANES e m , 1982). Dit zal leiden tot een verminderde exsudatie. Tijdens de ovulatie wordt de follikelvloeistof toegevoegd aan de reeds aanwezige peritoneumvloeistof. Direct na de ovulatie is de circulatie in het corpus haemorrhagicum minimaal, waardoor de mogelijkheden tot exsudaatvorming gering zijn (PETERS en McNATTY, 1980c). De stijging van het peritoneumvloeistofvolume kan dus alleen verklaard worden door een

toevoeging van follikelvloeistof aan de peritoneumvloeistof op het moment van ovulatie en niet door exsudatie. De peritoneumsecretie- of absorptiecapaciteit kan eventueel ook door de hoge spiegels van steroidhormonen in de peritoneumvloeistof direct postovulatoir beïnvloed worden. De totale eiwitconcentratie in de follikelvloeistof wordt wisselend in de literatuur vermeld, variërend van 53% tot 100% van de serumconcentratie (MANARANG-PANGAH en MENGE, 1971, SHALGI e m, 1973, EDWARDS, 1974, VELAZQUEZ e m, 1977, EDWARDS, 1980a). De verschillen in de resultaten zijn mogelijk te verklaren doordat de follikels in verschillende stadia van ontwikkeling zijn gepuncteerd. De eiwitconcentratie neemt toe naarmate de follikel rijpt (ANDERSEN e m, 1973). Sommige onderzoekers vonden een albumineconcentratie in de follikelvloeistof die hoger was dan in het serum (SHALGI e m, 1973, ANDERSEN e m, 1976, VELAZQUEZ e m, 1977), anderen zagen juist een lagere albumineconcentratie (MANARANG-PANGAN en MENGE, 1971, SHALGI e m, 1973, EDWARDS, 1974, EDWARDS, 1980a). Bij cystevorming in de ovaria zagen Manarang-Pangan en Menge (1971) de eiwitconcentratie in de cystevloeistof stijgen boven het niveau van de concentratie in de follikelvloeistof van normale follikels. Dit pleit voor het ontstaan van de cystevloeistof op basis van de toegenomen exsudatie. Tengevolge van de controversiële bevindingen in de follikelvloeistof is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de gevolgen voor de eiwitconcentratie van de toevoeging van follikelvloeistof aan de peritoneumvloeistof. De stijging van de totale eiwitconcentratie in de fase van de ovulatie (CD +1/+2) is alleen significant ten opzichte van CD -3/-2 en niet voor de andere fasen van de preovulatoire periode. Voor het albumine echter, kwantitatief het belangrijkste eiwit, is een stijging op CD +1/+2 ten opzichte van de preovulatoire periode niet bevestigd. Door bijmenging van follikelvloeistof na de ovulatie vindt een belangrijke toevoeging plaats van oestrogenen, progestagenen, maar ook van prostaglandines. Voor de laatste groep stoffen is echter geen stijging waargenomen op CD +1/+2. Zowel oestrogenen als progestagenen kunnen door hun effect op de peritoneumcapillairen de transportprocessen in de peritoneumholte beïnvloeden. De veroorzaakte vasodilatatie bepaalt echter niet de transportrichting van water en de daarin opgeloste stoffen. Deze wordt voornamelijk bepaald door de hydrostatische en osmotische druk aan weerszijden van het peritoneumcapillair en de membraanfunctie van de peritoneummesotheelbekleding. Een stijging van de eiwitconcentratie in de peritoneumvloeistof tijdens de luteale fase van de cyclus leidt tot een stijging van de colloïdosmotische druk, die in het serum niet optreedt.

De vascularisatie in het corpus luteum is maximaal halverwege de luteale fase. Het vascularisatiepatroon in het corpus luteum is uitgebreider dan in de Graafse follikel (CORNER, 1956, PETERS en McNATTY, 1980d). De 17β -oestradiolconcentratie vertoont een maximum in het corpus luteum weefsel halverwege de luteale fase, waardoor het vasodilerend effect bevorderd kan worden en het peritoneumvloeistofvolume ook kan stijgen (SWANSTON e m, 1977, PETERS en McNATTY, 1980c).

De exsudatie zal maximaal zijn, met als gevolg een hoge eiwitconcentratie. In het laatste deel van de luteale fase neemt de circulatie af, mede onder invloed van stijgende $PGF_{2\alpha}$ -spiegels en dalende steroidspiegels in het corpus luteumweefsel (SWANSTON e m, 1977, VIJAYKUMAR en WALTERS, 1983). Ofschoon in de eerste helft van de luteale fase het peritoneum nog bloot staat aan hoge steroidconcentraties, zullen in de tweede helft onder invloed van de luteale regressie de peritoneumvloeistofconcentraties snel dalen, waardoor deze invloed sterk vermindert (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m, 1978, KONINCKX e m, 1980c, DONNEZ e m, 1982). Dit geeft zowel aanleiding tot een verminderde

exsudatie uit de ovariumcapillairen als ook tot een verminderde invloed op de peritoneum transportcapaciteit. Het gevolg hiervan is een daling van volume en eiwitconcentratie. De hydrostatische druk kan in deze processen nauwelijks een rol van betekenis spelen, gezien de geringe hoeveelheden. De concentratie van de diverse eiwitten en eiwitfracties in de peritoneumvloeistof wordt voornamelijk bepaald door de druk in de ovariumcapillairen, de endotheelporiengrootte, de molecuulading van het betreffende eiwit en de molecuulgrootte.

Kleinmoleculaire eiwitten passeren gemakkelijker de capillairwand dan grootmoleculaire eiwitten (tabel 7 2 1 en 7 2 3 en figuur 7 2). De p/s voor de albumine- en α_1 -fractie, indien berekend voor de onderzochte periode als geheel, is hoger dan voor de andere fracties. Het albumine is een kleinmoleculair eiwit. Het α -antitrypsine, kwantitatief gezien het belangrijkste onderdeel van de α_1 -fractie, is ook kleinmoleculair. Het kleinmoleculaire zuur- α_1 -glycoproteïne maakt ook deel uit van deze fractie (zie tabel 7 2 4). Deze eiwitten tezamen verklaren de relatief hoge p/s voor de α_1 -fractie. De α_2 -fractie heeft de laagste p/s van de elektroforetisch gescheiden fracties. Het α_2 -macroglobuline en het haptoglobine zijn de belangrijkste componenten van de α_2 -fractie. Beide eiwitten hebben een hoog molecuulgewicht, zodat passage door de capillairwand bemoeilijkt wordt, hetgeen de relatief lage p/s verklaart. De β -globulinefractie wordt hoofdzakelijk bepaald door het grootmoleculaire transferrine, waardoor de p/s relatief laag is. Alleen het α_2 -macroglobuline en het haptoglobine hebben een hoger molecuulgewicht, met als gevolg een lagere p/s. Het C₃ en C₄ maken ook deel uit van de β -fractie, maar zijn in kwantitatieve zin zo onbelangrijk, dat zij nauwelijks invloed kunnen uitoefenen op de p/s voor de totale β -fractie. Zij hebben beiden een relatief hoog molecuulgewicht, wat de relatief lage p/s voor het C₃ en het C₄ verklaart. Het IgG, de belangrijkste component van de γ -fractie, heeft een molecuulgewicht tussen dat van albumine en haptoglobine in. De p/s bevindt zich derhalve tussen de p/s van deze twee in (tabel 7 2 1, 7 2 3 en 7 2 4). Het molecuulgewicht van het IgM is vijfmaal hoger dan dat van het IgG. De p/s voor het IgM is derhalve belangrijk lager dan die van het IgG. De verhoudingen tussen de immunoglobulines in de peritoneumvloeistof worden net als in het serum hoofdzakelijk bepaald door het IgG. Het aandeel van IgG in de immunoglobulines aanwezig in de peritoneumvloeistof is groter dan in het serum door de juist beschreven effecten van het molecuulgewicht op de p/s. Uit de IgG/IgA-ratio voor de peritoneumvloeistof blijkt dat er weinig of geen toevoeging plaatsvindt van secretieproducten uit exocriene klieren, een belangrijke bijdrage van uterussecretie is derhalve uitgesloten (tabel 7 2 1) (CHORDIRKER en TOMASI, 1963, HUSSEIN e m, 1983). De procentuele verhoudingen tussen de elektroforetisch gescheiden fracties blijven nagenoeg constant (tabel 7 3 2).

Wanneer de molecuulgewichten van de besproken eiwitten (tabel 7 2 3) logaritmisch uitgezet worden tegen de p/s van de betreffende eiwitten voor de onderzochte periode als geheel, dan blijkt een significant negatief verband te bestaan tussen het molecuulgewicht en de p/s ($n=10$, $r=-0,83$, $p > 0,05$). Er is een trend zichtbaar waarbij een hoog molecuulgewicht gekoppeld is aan een lage eiwitconcentratie in de peritoneumvloeistof (figuur 7 2 1) en andersom. Een soortgelijke relatie is ook aangetoond voor de eiwitten in de follikelvloeistof (SHALGI e m, 1973, ANDERSEN e m, 1976). Verder bestaat er een opvallende overeenkomst tussen de follikel-serumratio's (f/s) voor bepaalde eiwitten, zoals gevonden door Edwards (1974) en Edwards (1980) en de p/s voor dezelfde eiwitten uit het eigen onderzoek (tabel 7 2 5). Uit het voorafgaande kan geconcludeerd worden, dat de vorming van peritoneumvloeistof grote gelijkenis vertoont met de wijze waarop de vorming

van follikelvloeistof tot stand komt, namelijk door een toegenomen diffusie van vloeistof uit de extracellulaire ruimten die berusten op een toegenomen vochtklaring uit de ovarium-capillairen. De uitscheiding van vocht uit de capillairen neemt toe naarmate de circulatie toeneemt. De begrenzend factor voor de filtratie is niet ovariumweefsel als zodanig, maar de cyclusaafhankelijke vasculaire structuur van het ovarium.

Tabel 7.2.1

Serum(s)- en peritoneumvloeistof(p)-concentraties van de niet hormonale eiwitten, de peritoneumvloeistof-serumratio's (p/s) van deze eiwitten en de onderlinge procentuele verhoudingen tussen de elektroforetisch gescheiden eiwitfracties en de immunoglobulines onderling.

			Mediaan	p/s	verhouding (%)
totaal eiwit	(g/l)	p	39,5	0,58	
		s	68,0		
albumine	(g/l)	p	27,6	0,69	serum
		s	40,2		alb α ₁ α ₂ β γ
α ₁ -globulines	(g/l)	p	1,4	0,56	60 4 9 10 17
		s	2,5		
α ₂ -globulines	(g/l)	p	2,0	0,32	peritoneumvloeistof
		s	6,3		alb α ₁ α ₂ β γ
β-globulines	(g/l)	p	3,2	0,48	69 4 5 8 14
		s	6,9		
γ-globulines	(g/l)	p	5,6	0,48	
		s	11,6		
IgG	(g/l)	p	5,50	0,47	serum
		s*	11,70		IgG IgA IgM IgG IgA
IgA	(g/l)	p	0,75	0,33	75 15 10 5 1
		s*	2,30		
IgM	(g/l)	p	0,29	0,18	peritoneumvloeistof
		s*	1,60		IgG IgA IgM IgG IgA
haptoglobine	(g/l)	p	0,48	0,24	84 12 4 7 1
		s*	2,00		
zuur-α ₁ -glycoproteïne	(g/l)	p	0,44	0,47	
		s*	0,93		
α ₁ -antitrypsine	(g/l)	p	1,60	0,53	
		s*	3,00		
α ₂ -macroglobuline	(g/l)	p	0,64	0,22	
		s*	2,90		
C ₃	(g/l)	p	0,29	0,25	
		s*	1,10		
C ₄	(g/l)	p	0,11	0,31	
		s*	0,35		

* mediaan serumconcentraties uit een populatie gezonde bloeddonoren, zowel mannelijk als vrouwelijk van het De Weverziekenhuis (n = 100)

Tabel 7.2.2

Procentuele verhoudingen tussen de elektroforetisch gescheiden eiwitfracties in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de cyclus

		<i>globulines</i>				
		albumine	α_1	α_2	β	γ
CD	-6/-5/-4	63	5	6	10	16
	-3/-2	69	4	5	8	14
	-1/0	70	4	5	8	14
	+1/+2	68	4	5	8	15
	+3/+4	69	4	5	8	14
	+5/+6	69	3	5	9	14
	+7/+8/+9	69	4	5	8	13

Tabel 7.2.3

Molecuulgewicht (MG) en de peritoneumvloeistof-serumratio (p/s) van de diverse eiwitten, weergegeven in opklimmende rangorde voor wat betreft het molecuul gewicht (SHALGI e.m., 1973; EDWARDS, 1974; McNATTY e.m., 1975a)

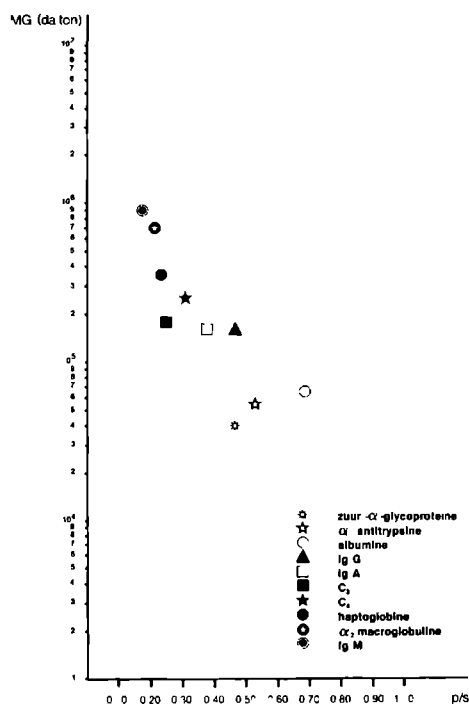
	MG (dalton)	p/s
zuur- α_1 -glycoproteïne	40.000	0,47
α_1 -antitrypsine	54.000	0,53
albumine	67.000	0,69
IgG	160.000	0,47
IgA	160.000	0,33
C ₃	180.000	0,25
C ₄	260.000	0,31
haptoglobine	340.000	0,24
α_2 -macroglobuline	725.000	0,22
IgM	900.000	0,18

tabel 7 2 4

De verdeling van de verschillende eiwitten binnen de elektroforetisch gescheiden fracties (JEPPSSON e m , 1979)

α_1 fractie	α_2 fractie	β fractie	γ fractie
*zuur- α_1 -glycoproteïne	α_2 -HS-glycoproteïne	transferine	*IgG
α_1 -lipoproteïne	α_2 -lipoproteïne	leucopexine	*IgM
α_1 -x-glycoproteïne	* α_2 -macroglobuline	β -lipoproteïne	fibrinogeen
α_1 -thyronine-bindend globuline	cerulo plasmine	*complement	
	Gc-globuline	β -glycoproteïne	
* α_1 -antitrypsine	*haptoglobuline	*IgA	

* eiwit bepaald in het peritoneumvocht gedurende het eigen onderzoek
— kwantitatief belangrijkste eiwit van de fractie



Figuur 7 2

De relatie tussen het moleculuurgewicht en de p/s van de diverse niet-hormonale eiwitten bepaald in het onderzoekmateriaal

Tabel 7 2 5

De follikelvloeistof-serumratio (f/s) zoals weergegeven in de literatuur voor enkele eiwitten en de peritoneumvloeistof-serumratio's (p/s) zoals berekend uit het eigen onderzoek-materiaal voor diezelfde eiwitten

	f/s	f/s	p/s
	EDWARDS (1974)	EDWARDS (1980)	EIGEN ONDERZOEK
albumine	0,58	0,58	0,69
zuur- α_1 -glycoproteïne	0,50		0,47
IgG	0,45	0,45	0,47
IgA	0,36	0,36	0,33
IgM	0,12	0,12	0,18
haptoglobine	0,41		0,24
α_2 -macroglobuline	0,12		0,22

7 3 Hormonale steroïden

7 3 1 17 β -oestradiol (E₂)

Het karakteristieke verloop van de 17 β -oestradiolconcentratie in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus vertoont overeenkomst met de patronen zoals weergegeven in de literatuur (MAATHUIS, 1979, MAATHUIS e m , 1978, DONNEZ e m , 1982, CRAIN en LUCIANO, 1983, DONNEZ e m , 1983)

De gemiddelden en de mediaanwaarden voor de 17 β -oestradiolconcentratie, berekend voor de preovulatorische fasen van de onderzochte periode zijn over het algemeen lager dan de waarnemingen zoals weergegeven in de literatuur (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m , 1978, DONNEZ e m , 1982, CRAIN en LUCIANO, 1982), met uitzondering van de resultaten van de studie van Koninckx e m (1979, 1980c). Evenals in het eigen onderzoek valt ook in de literatuur een grote spreiding in de waarnemingen te constateren. Deze spreiding kan niet alleen verklaard worden door de wijze waarop de cyclus in fasen is verdeeld. Zelfs in het onderzoek van Zorn e m , (1982), dat gekenmerkt wordt door een zeer zorgvuldige cyclusdefiniering, lopen de preovulatorische 17 β -oestradiolconcentraties in de peritoneumvloeistof uiteen van 0,17 nmol/l tot 6,80 nmol/l. Ook de serumconcentraties, gemeten in het eigen onderzoek gedurende de preovulatorische fasen zijn lager dan in de literatuur aangegeven. De verschillen zijn echter geringer dan voor de peritoneumvloeistofconcentraties. De p/s voor de 17 β -oestradiolconcentratie in het eigen onderzoek in de preovulatorische periode varieert van 0,5 tot 0,8 direct preovulatoir. De verschillen zijn niet significant. De peritoneumvloeistofconcentratie voor het 17 β -oestradiol is aanvankelijk significant lager dan de serumconcentratie. Direct preovulatoir bestaat dit verschil echter niet meer. Verder bestaat een significant positieve correlatie tussen de serum- en peritoneumvloeistofconcentraties voor het 17 β -oestradiol tijdens de folliculaire fase van de onderzochte periode ($r = 0,56$, $n = 31$, $p > 0,001$). De toename van de 17 β -oestradiolconcentratie in de peritoneumvloeistof berust derhalve waarschijnlijk op een toename van de 17 β -oestradiolconcentratie in het serum. De concentratie van het 17 β -oestradiol in de peritoneumvloeistof is niet alleen afhankelijk van de exsudatie uit de circulatie of van de secretie uit de ovaria, maar ook van de "Metabolic Clearance Rate"

(MCR) Deze wordt vooral bepaald door de mate van eiwitbinding. De MCR zal lager zijn naar mate de binding van een hormoon aan eiwitten groter (capaciteit) en sterker (affiniteit) is. Het 17 β -oestradiol is voor 97 a 98% aan eiwit gebonden, 60% aan albumine, voor het overige deel aan het Sex Hormone Binding Globulin (SHBG). De concentratie van deze twee eiwitten in de peritoneumvloeistof bepaalt dus in belangrijke mate de oestradiolconcentratie in de peritoneumvloeistof en de mate waarin de peritoneumvloeistof geklaard wordt van dit hormoon (ANDERSON, 1974, LIPSETT, 1978, KONINCKX e m , 1980c, DUBOIS en GASPARD, 1983). In de preovulatoire fase is de hoeveelheid 17 β -oestradiol in de peritoneumvloeistof vooral afhankelijk van de mate van exsudatie uit de ovariumcapillairen. Daar nagenoeg al het 17 β -oestradiol is gebonden aan eiwit, zal de toegankelijkheid tot de buikholte en dus tot de peritoneumvloeistof afhankelijk zijn van de mate waarin de capillairen het albumine en het SHBG laten passeren. De preovulatoire p/s per gram eiwit (p'/s') is vrijwel constant gelijk aan 1. Deze bevinding verleent steun aan de bovenstaande gedachte dat de concentraties in beide compartimenten afhankelijk zijn van de albumine- en SHBG-concentratie. Op CD -1/0 verschilt de concentratie van het 17 β -oestradiol niet significant van de serumconcentratie, terwijl de eiwitconcentratie in de peritoneumvloeistof significant lager is dan in het serum. Dit wijst op een actieve bijdrage uit het ovarium. Op dag -1 is de 17 β -oestradiolconcentratie in de follikelvloeistof gestegen tot een maximum, waarbij de concentraties waarden bereiken die 10 000 tot 40 000 maal hoger zijn dan de serumconcentraties. De stijging van de follikelvloeistof-concentratie verloopt zeer snel (BAIRD en FRAISER, 1975, BOMSEL-HELMREICH e m , 1979, BRAILLY e m , 1981, TESTART e m , 1982, BRAILLY e m , 1982). De doorlaatbaarheid van de follikelwand zal gering zijn gezien de collageenstructuur van de wand. Naarmate de ovulatie nadert, zal een geringe lekkage reeds aanleiding geven tot belangrijke concentratie veranderingen gezien de hoge follikelvloeistof-serumratio. De meeste auteurs vermelden een preovulatoire peritoneumvloeistof-17 β -oestradiolconcentratie die gelijk is aan de serumconcentratie (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m , 1978, KONINCKX e m , 1979, KONINCKX e m , 1980c, DONNEZ e m , 1982, ZORN e m , 1982, CRAIN en LUCIANO, 1983). De postovulatoire 17 β -oestradiolstijging op CD +1/+2 is gering en niet significant ten opzichte van CD -1/0, maar wel significant ten opzicht van de hieraan voorafgaande fasen. Op het moment van de LH-piek is de 17 β -oestradiolconcentratie in de follikelvloeistof gedaald tot 20% van de concentratie op dag -1 (BOMSEL-HELMREICH e m , 1979, BRAILLY e m , 1981, TESTART e m , 1982, BRAILLY e m , 1982). Dit berust op toenemende luteïnisatie van de granulosa-cellen (BOMSEL-HELMREICH, 1979, BRAILLY e m , 1981, TESTART e m , 1982, BRAILLY e m , 1982). Ook de concentratie in de perifere circulatie daalt sterk (HOFF e m , 1983). Na de LH-piek vindt een toenemende synthese plaats van proteolytische enzymen, die de doorlaatbaarheid van de follikelwand zullen bevorderen (ESPEY, 1974, BEERS, 1975, DENNEFORS e m , 1982, WANG e m , 1983) waardoor een toenemende lekkage van 17 β -oestradiolrijke vloeistof naar de buikholte optreedt. Tijdens de ovulatie wordt circa 4 a 6 ml vloeistof, die zeer rijk aan oestradiol is, toegevoegd aan de peritoneumvloeistof. Vooral door de snel optredende verdunning is de meetbare stijging echter vrij geleidelijk, zoals door Zorn e m (1982) is bevestigd. Met uitzondering van de studie van Maathuis (1977) en Maathuis e m (1978) is een postovulatoire stijging van de 17 β -oestradiolconcentratie in de peritoneum vloeistof door alle andere onderzoekers bevestigd (KONINCKX e m , 1979, KONINCKX e m , 1980c, DONNEZ e m , 1982, CRAIN en I LUCIANO, 1983, DONNEZ e m , 1983). De verschillen tussen de serum en peritoneumvloeistofconcentraties, zoals

weergegeven met behulp van de p/s berekend in het eigen onderzoek zijn minder uitgesproken dan in de literatuur weergegeven (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m , 1978, KONINCKX e m , 1979, KONINCKX e m , 1980c, ZORN e m , 1982) In het eigen onderzoek is uitgegaan van het moment van de LH-piek Deze wijze van cyclusindeling kan het gevaar met zich meebrengen dat patienten ingedeeld op CD +1/+2 nog niet geovuleerd hebben, terwijl andere patienten geplaatst op CD -1/0 wel geovuleerd hebben, waardoor pre- en postovulatoire bevindingen binnen een fase geplaatst worden Aanwijzingen hiervoor bestaan voor de gegevens van patienten nr 009, 039, 065, 097 en 129 op CD +1/+2 Gegevens van deze groep zijn verzameld op dag +1 Bij laparoscopie is steeds een follikel waargenomen Concentraties van de steroiden zijn laag, evenals de p/s Bij een patient op CD -1/0 (nr 042) zijn aanwijzingen gevonden dat de ovulatie reeds heeft plaatsgevonden op dag 0 De steroidconcentraties in de peritoneumvloeistof evenals de p/s waren hoog en bij laparoscopisch onderzoek werd een corpus rubrum waargenomen Op CD +1/+2 heeft 14% van het onderzoekbestand waarschijnlijk niet geovuleerd De invloed hiervan op de mediaanwaarde kan aanzienlijk zijn

In de latere postovulatoire fasen blijft de peritoneumvloeistofconcentratie hoger dan in het serum, hetgeen wijst op een aanhoudende bijdrage vanuit de ovaria Na de ovulatie vindt de 17 β -oestradiolsynthese hoofdzakelijk plaats in de geluteïniseerde theca interna (PETERS en McNATTY, 1980c) In het jonge corpus luteum is de circulatie slecht en de diffusie van het 17 β -oestradiol vindt hoofdzakelijk plaats in de richting van de buikholte De circulatie herstelt echter snel De nieuw gevormde vaten zullen als eerste de theca interna bereiken (CORNER, 1956) Hierdoor zal enerzijds de concentratie in het serum weer stijgen, anderzijds neemt de diffusie van het 17 β -oestradiol naar de buikholte af Van belang is ook dat de diffusie naar de buikholte bemoeilijkt wordt doordat het 17 β -oestradiol eerst de geluteïniseerde granulosa laag moet passeren Laat postovulatoir (CD \geq +7) is de 17 β -oestradiolconcentratie dan ook gedaald tot preovulatoire waarden, die niet meer verschillen van de serumconcentratie

Gedurende de luteale fase is geen significant positieve correlatie aangetoond tussen de 17 β -oestradiolconcentratie in de peritoneumvloeistof en het serum ($n = 61$, $r = 0,14$, $p > 0,05$) Dit is, met uitzondering van Crain en Luciano (1983) in overeenstemming met de bevindingen van alle andere auteurs Wel is een dergelijke correlatie aanwezig tussen de hoogte van de 17 β -oestradiolconcentratie in de peritoneumvloeistof en de hoogte van de progesteronconcentratie in de peritoneumvloeistof ($n = 89$, $r = 0,84$, $p < 0,001$) Ofschoon een vaso-actieve invloed van oestradiol op de capillairen in het peritoneummesothel kan worden verwacht (FRIEDERICI, 1967, MOOR e m , 1975), is geen significante correlatie aantoonbaar tussen de oestradiolconcentratie in de peritoneumvloeistof en het peritoneumvloeistofvolume ($n = 60$, $r = 0,04$, $p > 0,05$) Kennelijk zijn ook andere factoren van belang bij de volumeregulatie

7.3.2 Progesteron (P)

Het beschreven verloop van de progesteronconcentratie in de peritoneumvloeistof vertoont een belangrijke mate van overeenkomst met de patronen zoals weergegeven in de literatuur (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m , 1978, DONNEZ e m , 1982, CRAIN en LUCIANO, 1983, DONNEZ e m , 1983)

Met uitzondering van de studie van Donnez e m (1982) en Crain en Luciano (1983) vermelden nagenoeg alle auteurs een hogere progesteronconcentratie in de peritoneumvloeistof dan in het serum tijdens de preovulatorische fasen. Geen sluitende verklaring wordt hiervoor gegeven (MAATHUIS e m , 1977, MAATHUIS e m , 1978, KONINCKX e m , 1979, KONINCKX e m , 1980c). In het eigen onderzoeksmateriaal is geen statistisch significant verschil aangetoond tussen serum en peritoneumvloeistofconcentraties in de preovulatorische periode. Een peritoneumvloeistofconcentratie gelijk aan of hoger dan de serumconcentratie vereist een actieve bijdrage vanuit de ovaria. Mogelijk dat de diffusie vanuit de preovulatorische follikel gemakkelijker verloopt voor het progesteron dan voor het 17β -oestradiol ten gevolge van de geringe eiwitbinding van het progesteron (LIPSETT, 1978). Het eigen onderzoek kan dit niet bevestigen. Tijdens en na de LH-piek stijgt de progesteronconcentratie in de follikelvloeistof zeer snel onder invloed van de toenemende luteinisatie tot vijfvoudige waarden ten opzichte van dag -1. De follikelvloeistof-serumratio bedraagt dan meer dan 10 000 (BOMSEL-HELMREICH e m , 1979, BRAILLY e m , 1981, TESART e m , 1982, BRAILLY e m , 1982). Door lekkage uit de Graafse follikel mag dan ook periovulair een stijging in de peritoneumvloeistofconcentratie verwacht worden. De opzet van het eigen onderzoek laat niet toe dit proces voldoende nauwkeurig te bestuderen. De lage eiwitbinding van progesteron zal invloed hebben op de diffusie vanuit de follikelholte en op de MCR die hoger is dan voor 17β -oestradiol. Door gebruik te maken van de LH-SIR (ZORN e m , 1982) kan de invloed van de toenemende luteinisatie op de doorlaatbaarheid van de follikelwand bestudeerd worden.

Postovulair stijgt de progesteronconcentratie significant van 2,6 nmol/l tot 243,0 nmol/l op CD +1/+2. Ofschoon de mediaanwaarde voor de progesteronconcentratie daalt tot 93 nmol/l op CD +5/+6, was deze daling statistisch niet significant. Een significante daling in de eerste helft van de luteale fase zoals aangetoond door sommige auteurs (KONINCKX e m , 1980c, DONNFZ e m , 1982) is dus in het eigen onderzoek niet gevonden. Andere auteurs beschrijven wel een gelijk blijven van de concentratie in de eerste helft van de luteale fase overeenkomstig het eigen onderzoek (MAATHUIS, 1977, MAATHUIS e m , 1978).

De mediaanwaarde voor de progesteronconcentratie op het einde van de onderzochte periode is significant hoger dan de waarde aan het begin van die periode. De progesteronconcentratie in de peritoneumvloeistof moet derhalve dalen in de periode vanaf de tweede helft van de luteale fase tot en met de eerste helft van de folliculaire fase.

De mediaanwaarde van de p/s voor de progesteronconcentratie stijgt tussen CD -1/0 en CD +1/+2. Na CD +1/+2 daalt de p/s significant tot 1,3 op CD +7+8+9. In deze fase verschilt de serumconcentratie niet van de peritoneumvloeistofconcentratie terwijl dit voor alle andere postovulatoire fasen wel het geval is. De hoge p/s voor de progesteronconcentratie direct postovulair is in overeenkomst met de bevindingen van Donnez e m (1982), maar is hoger dan is waargenomen door Maathuis e m (1978) en Crain en Luciano (1983). Deze discrepantie is waarschijnlijk te wijten aan de wijze waarop de cyclus in fasen is onderverdeeld. De snelle stijging van de progesteronconcentratie direct postovulair kan alleen verklaard worden door een directe bijdrage van progesteronrijke follikelvloeistof aan de peritoneumvloeistof. Diffusie van het in de geluteiniseerde granulosa gesynthetiseerde progesteron vindt gemakkelijker plaats in de richting van de follikelholte dan door de theca interna laag heen naar de afvoerende capillairen, zodat de snelle stijging van de progesteronconcentratie in de follikelvloeistof nauwelijks wordt weerspiegeld door een toename van de progesteronconcentratie in het serum. De follikelvloeistof-serumratio voor

progesteron na de LH-piek tot het moment van ovulatie is derhalve vele malen hoger dan de ratio voor 17β -oestradiol (PETERS en MCNATTY, 1980c). Op het moment van de ovulatie is de productiecapaciteit van de progesteronsynthese maximaal, de circulatie in het corpus luteum echter minimaal. Omdat het progesteron in de granulosa gesynthetiseerd wordt en de nieuw gevormde vaten in het corpus luteum deze laag het laatst bereiken, zal de daling van de progesteronconcentratie in de peritoneumvloeistof zich minder snel manifesteren dan in het geval van 17β -oestradiol. Het geval is dat eerder via de circulatie afgevoerd wordt. De p/s voor progesteron stijgt tot veel grotere hoogten dan de p/s voor 17β -oestradiol direct postovulatoir. De oorzaak hiervan is meervoudig. Na de LH-SIR stijgt de progesteronconcentratie in de follikelvloeistof tot een maximum, zonder dat zich dit in de serumconcentratie weerspiegelt. De 17β -oestradiolconcentratie heeft even daarvoor zowel in het serum als in de follikelvloeistof een maximum bereikt en begint te dalen op het moment van de LH-SIR (TESTART e m, 1982). De follikelvloeistofconcentratie daalt echter veel sneller dan de serumconcentratie. Derhalve zal op het moment van de ovulatie het verschil tussen follikelvloeistofconcentratie en peritoneumvloeistofconcentratie veel kleiner zijn voor het 17β -oestradiol dan voor het progesteron. De latere daling van de p/s voor progesteron in de luteale fase wordt voornamelijk veroorzaakt door een stijging van de serumconcentratie. Noch preovulatoir, noch postovulatoir is een significant positieve correlatie aangetoond tussen de hoogte van de progesteronconcentratie in het serum en de hoogte van de concentratie in de peritoneumvloeistof (folliculaire fase: $n = 30$, $r = 0,20$, $p > 0,05$; luteale fase: $n = 60$, $r = 0,20$, $p > 0,05$).

7.3.3 Enkele beschouwingen omtrent het LUF-syndroom

Bij de bestudering van het LUF-syndroom is het belang van de peritoneumvloeistofanalyses ten aanzien van de ovariële steroïden door meerdere auteurs aangeduid. De relatief lage concentratie van oestradiol en progesteron in de peritoneumvloeistof tijdens de tweede cyclushelft bij deze patienten zou berusten op de afwezigheid van een ovulatie-ostium (stigma) waaruit steroïdrijke vloeistof de buikholte kan instromen tot geruime tijd na de ovulatie (KONINCKX e m., 1980a, KONINCKX en BROSENS, 1982a,b; BERNARDUS e m, 1983). Men is er hierbij vanuit gegaan dat de folliculogenese bij een patiente die later een LUF-syndroom ontwikkelt hetzelfde verloopt als de folliculogenese bij een patient met een normale ovulatorische cyclus. Er bestaan echter duidelijke aanwijzingen dat de follikelontwikkeling in een LUF-cyclus abnormaal verloopt (SAKAI en CHANNING, 1979; STOUFFER en HODGEN, 1980). Hiermee in overeenstemming is de lage steroïdconcentratie in de follikelvloeistof bij vrouwen met een LUF-cyclus (DEVROEY e m, 1983). De aanwezigheid van een ovulatiestigma kan het best beoordeeld worden middels een laparoscopie die 2 tot 5 dagen na de LH-piek wordt verricht (DMOWSKI e m, 1980; VANRELL e m, 1982; PORTUONDO e m, 1983). Op dag +1 is het mogelijk dat de ovulatie nog niet heeft plaatsgevonden, terwijl op dag +6 het oppervlak van het ovarium reeds gerepitheliseerd kan zijn. De grote spreiding in de steroïdconcentraties bij normale vrouwen bemoeilijkt de bestudering van het LUF-syndroom. Op dag +3 ontstaat reeds een belangrijke mate van overlapping tussen normale en LUF-cycli, terwijl op dag +5 de verschillen geheel verdwenen zijn (KONINCKX en BROSENS, 1982 a,b). Alleen met behulp van regelmatig echoscopisch onderzoek, in combinatie met een snelle LH-bepaling, lukt het om de laparoscopie zodanig te plannen, dat deze in die cyclustase

plaatsvindt, waarin het ovulatiestigma en de invloed van de reepithelialisatie bestudeerd kan worden. Van de 56 patiënten onderzocht tussen CD +1 en CD +6 in het onderhavige onderzoek zijn vijf patiënten waargenomen met een p/s voor de 17β -oestradiol en progesteron kleiner dan of gelijk aan 1. Vier patiënten zijn onderzocht op dag +1. Bij laparoscopische inspectie is in geen enkel geval een corpus rubrum waargenomen, maar wel een follikel waardoor een ovulatie min of meer uitgesloten kon worden. De vijfde patient is onderzocht op dag +6. Het bestaan van een LUF-syndroom is bij deze patient niet uit te sluiten, daar bij laparoscopie wel een corpus rubrum maar geen stigma is waargenomen. In deze fase is het echter zeer wel mogelijk dat er reepithelialisatie heeft plaatsgevonden (PORTUONDO e m, 1983) en is het gebruik van steroidbepalingen in de peritoneumvloeistof om de diagnose LUF met zekerheid vast te stellen niet meer mogelijk (KONINCKX en BROSENS, 1982a,b). In het eigen onderzoek is de diagnose LUF-syndroom derhalve nimmer gesteld terwijl de gemeten hormonale parameters daar wel op wezen. Vooral nog moet de waarde van het al dan niet aanwezig zijn van een ovulatiestigma in het kader van de LUF-diagnostiek zeer terughoudend gehanteerd worden.

7.4 Glycoproteïnen en polypeptiden

De literatuur betreffende glycoproteïnen en polypeptiden in de peritoneumvloeistof blijft beperkt tot een publicatie (KONINCKX e m, 1980c). De concentraties voor FSH en LH in de peritoneumvloeistof zoals door Koninckx e m (1980c) beschreven zijn steeds lager dan in het eigen onderzoeksmateriaal. De prolactineconcentraties waren niet vergelijkbaar. Ofschoon zij een significante positieve correlatie aantoonde tussen serum en peritoneumvloeistofwaarden kon voor deze hormonen geen fase-afhankelijk patroon in het verloop van de menstruele cyclus aangetoond worden. De correlatie tussen serum- en peritoneumvloeistofwaarden voor genoemde variabelen is bevestigd in het eigen onderzoek (FSH: $n = 84$, $r = 0,43$, $p < 0,001$, LH: $n = 87$, $r = 0,56$, $p < 0,001$, prolactine: $n = 81$, $r = 0,72$, $p < 0,001$). Toch is het verband tussen serum- en peritoneumvloeistofconcentratie (p/s) voor FSH en LH niet lineair. Voor de p/s van de prolactineconcentratie is geen fase-afhankelijkheid aangetoond. De p/s voor de FSH-concentratie vertoont een hoge waarde in het begin van de onderzochte periode, vooral door de hoge FSH-waarden in peritoneumvloeistof. Na de ovulatie daalt deze ratio om uiteindelijk (CD +7/+8/+9) weer te stijgen. In de periode vanaf CD -3/-2 tot en met CD +1/+2 en in de laatste fase van de onderzochte periode is de ratio significant hoger dan 1. De mediaanwaarde van de p/s voor de LH-concentratie is alleen in de eerste fase wat hoger dan in de daarop volgende fasen. Deze wijkt op geen enkel moment significant van 1 af. Dit geldt eveneens voor de prolactineratio, behalve periovulatoir, gedurende welke periode de p/s significant lager dan 1 is.

Deze waarnemingen zijn in tegenspraak met de resultaten uit het onderzoek van Koninckx e m (1980c). Zij vonden voor FSH een concentratie in peritoneumvloeistof die 63% van de serumconcentratie bedroeg, voor de LH-concentratie was dit 42% en voor de prolactineconcentratie 34%. De gegevens werden echter niet statistisch bewerkt. De relatief lage concentratie voor het prolactine in de peritoneumvloeistof is mogelijk te verklaren door de stijgende prolactineconcentratie in het serum onder invloed van stress en narcose, die zich op dat moment van de operatie nog niet heeft weerspiegeld in de peritoneumvloeistof middels de exsudatieve processen. Dit effect is in het eigen onderzoeksmateriaal niet verder bestudeerd.

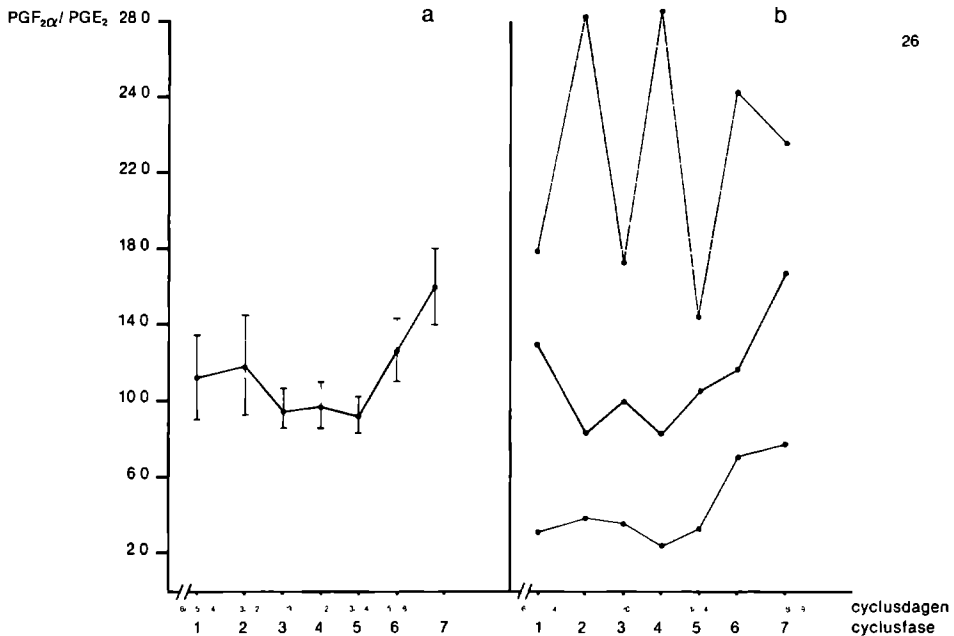
Over de herkomst van het FSH, LH en prolactine in de peritoneumvloeistof kan weinig twijfel bestaan. Deze door de adenohipofyse afgegeven hormonen bereiken de buikholte alleen vanuit de circulatie middels diffusie. Hetzelfde diffusieprincipe vindt ook plaats bij de verplaatsing van deze hormonen vanuit de circulatie naar de follikelvloeistof. De diffusie van eiwitten naar de follikelvloeistof wordt, zoals reeds besproken, hoofdzakelijk bepaald door het molecuulgewicht van de verschillende eiwitten. Ofschoon FSH en LH gelijke molecuulgewichten hebben ($MG \pm 30\,000$ dalton) is de concentratie van FSH in de follikelvloeistof duidelijk hoger dan van LH. De prolactineconcentraties fluctueren in de follikelvloeistof sterk. Het molecuulgewicht bedraagt omstreeks $21\,000$ dalton. Ondanks het lagere molecuulgewicht is de prolactineconcentratie in de follikelvloeistof relatief lager dan van LH. FSH is alleen aanwezig in de grote preovulatoire follikels en de concentratie is grotendeels afhankelijk van het aanbod uit de circulatie. Toch lijkt in sommige follikels cumulatie op te treden. Het LH daarentegen is alleen direct na de LH-piek meetbaar. Het prolactine is altijd aanwezig, waarbij de concentratie het laagst is direct voor de ovulatie (MCNATTY *et al.*, 1975, MCNATTY *et al.*, 1980d, TESTART *et al.*, 1982). Als niet alleen het molecuulgewicht een rol speelt, dan moeten andere factoren zoals sterische configuraties een beduidende invloed hebben. Ook het neuraminezuurgehalte van FSH en LH kan van betekenis zijn (VAN HALL, 1971, PETERS en MCNATTY, 1980b, CATT en PIERCE, 1978). De glycoproteïneconcentraties in de peritoneumvloeistof verlopen anders dan in follikelvloeistof, doordat de concentraties in de peritoneumvloeistof vaak gelijk of hoger zijn dan de serumconcentraties. Voor de fasen waarin de FSH- en LH-concentratie het hoogst is in het serum, is dat ook het geval in de peritoneumvloeistof. Voor FSH geldt zelfs dat de concentraties in de peritoneumvloeistof gedurende deze fasen stijgt boven de serumconcentratie. Alleen bij volledige diffusie van LH en FSH is een peritoneumvloeistofconcentratie gelijk aan die van het serum te verwachten. Dit is onwaarschijnlijk. Slechts door een cumulatief effect kan een p/s voor de FSH- en LH-concentratie gelijk aan of hoger dan 1 verklaard worden, vooral als men dit beziet tegen de achtergrond van de hoogte van de p/s van de andere eiwitten. Het voorkomen van neuraminezuur en suikerketens in de gonadotrofinemoleculen kan zowel de diffusie als de terugresorptie beïnvloeden. Dit laatste kan leiden tot een vermindering van de klaring vanuit de buikholte. Gezien het hogere neuraminezuurgehalte van het FSH zal de resorptie hiervan mogelijk moeilijker verlopen dan voor het LH. De hogere concentratie is vooral in de periode van hoge serumspiegels en maximale exsudatie hierdoor te verklaren. Dit dient nader onderzocht te worden.

Prostaglandinen en hun metabolieten

Bij de bestudering van het concentratieverloop van de prostaglandinen en hun metabolieten in de peritoneumvloeistof tijdens de onderzochte periode van de menstruele cyclus valt een aanzienlijke spreiding in de waarnemingen op. De concentraties van $PGF_{2\alpha}$, PGE_2 en in mindere mate van TxB_2 en 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ dalen halverwege de luteale fase. De verschillen tussen de medianen en de gemiddelde waarden berusten op aanwezigheid van enkele hoge waarden in de diverse fasen van de onderzochte periode. De verschillen tussen het verloop van $PGF_{2\alpha}$ en PGE_2 kunnen het beste duidelijk gemaakt worden middels de $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ -ratio. Deze ratio lijkt fase-afhankelijk (figuur 7.5). Halverwege de luteale fase stijgt de ratio significant ten opzichte van de waarden in de perioovulatoire periode. Dit betekent dat

tijdens de periode waarin het corpus luteum maximaal actief is de ratio laag is, terwijl in de periode waarin de luteolyse aanvangt de ratio stijgt en de $\text{PGF}_{2\alpha}$ -concentratie dus relatief hoger wordt. Dit is in overeenstemming met de bevinding dat de $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$ ratio relatief laag is in het ovariumweefsel gedurende de eerste helft van de luteale fase (BALMACEDA e m , 1980). De relatief hoge PGE_2 -concentraties in deze periode zouden het luteolytische effect van het $\text{PGF}_{2\alpha}$ te niet doen. Onder invloed van de dalende LH-spiegels stijgt de $\text{PGF}_{2\alpha}$ -spiegel ten opzichte van PGE_2 , met een toenemende luteolyse als gevolg (CHANNING, 1972, WENTZ en JONES 1973, McNATTY e m , 1975b, PATHWARDAN en LANTHIER, 1977, SWANSTON e m , 1977, AULETTA e m , 1978, SOTREL e m , 1981).

De patronen voor de $\text{PGF}_{2\alpha}$ en PGE_2 -concentraties in de peritoneumvloeistof zijn niet in overeenstemming met de bevindingen uit metingen in ovariumweefsel, follikelvloeistof en de veneuze ovariele afvoer, waarbij vooral het $\text{PGF}_{2\alpha}$ peri-ovulatoir piekconcentraties bereikt (SHUTT e m , 1976, SWANSTON e m , 1977, AKSEL e m , 1977, DARLING e m , 1982). De in corpora lutea gevonden stijging van $\text{PGF}_{2\alpha}$ halverwege de luteale fase (SHUTT e m , 1976) is in de peritoneumvloeistof niet waargenomen. Andere onderzoekers



$\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$ -ratio
KURSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,09$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 3 - fase 7	0,02
4 - 7	0,01
5 - 7	0,02
4 - 6	0,04

Figuur 7.5

Het verloop van de $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$ ratio in de peritoneumvloeistof tijdens de onderzochte periode van de menstruele cyclus (a) $\bar{x} \pm \text{SEM}$, (b) minimum-, mediaan- en maximumwaarde aangevuld met gegevens uit het statistische onderzoek indien $p \leq 0,10$

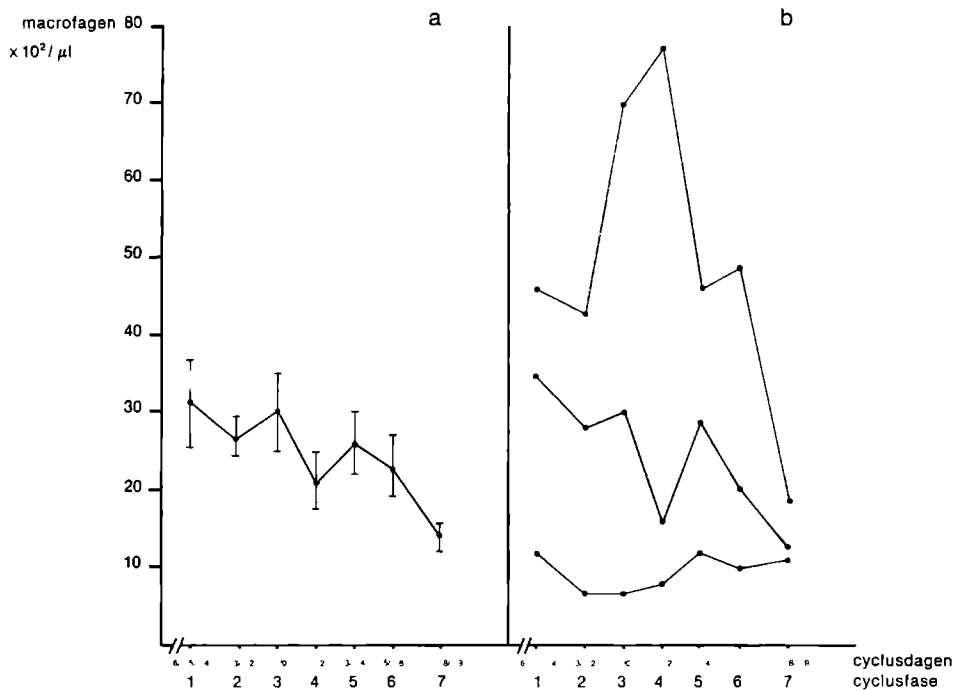
(SWANSTON e.m., 1977) hebben deze stijging in de corpus luteum echter niet bevestigd. De daling van de prostaglandineconcentraties in de peritoneumvloeistof op het einde van de onderzochte periode is moeilijk te verklaren. De leukocyten kunnen mogelijk hiervoor verantwoorde lijken zijn, daar macrofagen (> 85% van de leukocyten) prostaglandinen produceren. Deze productie is afhankelijk van zowel de leeftijd als van de functionele status van de macrofaag (DAVIES en ALLISON, 1976; FARZAD e.m., 1977; KURLAND en BOCKMAN, 1978; BOCKMAN, 1981; BANKHURST e.m., 1981) dit aspect is echter in dit onderzoek niet onderzocht.

7.6 Haemoglobine en haematocellulaire bestanddelen

De gemiddelde haemoglobineconcentratie in bloed van gezonde vrouwen varieert van de $72 \times 10^2 \mu\text{mol/l}$ tot $9 \times 10^3 \mu\text{mol/l}$ (bloeddonoren, De Weverziekenhuis). De mediaanwaarden voor de peritoneumvloeistof tijdens de onderzochte periode van de menstruele cyclus variëren van $30 \mu\text{mol/l}$ tot $260 \mu\text{mol/l}$. De bloedcontaminatie is dus gering. In geen enkel geval is sprake geweest van enige iatrogene bloedbimenging tijdens de chirurgische procedure. De bevindingen zijn in overeenstemming met de resultaten van andere onderzoekers (KONINCKX e.m., 1980c; HALME e.m., 1982; MUSCATO e.m., 1982). Geen significante stijging vindt plaats tijdens de ovulatie. Toch is enig bloedverlies bij dit proces te verwachten. Door optredende verdunning echter kan de concentratie gelijk blijven. Bloedcontaminatie kan het best onderzocht worden door de haemoglobineconcentratie te meten en niet door het haematocriet te bepalen, daar haemolyse het haematocriet doet dalen terwijl de haemoglobineconcentratie constant blijft. De lysis van de aanwezige erythrocyten in de peritoneumvloeistof lijkt echter gering, daar het supernatant van alle monsters peritoneumvloeistof helder en strogeel van kleur was. Het aantal trombocyten in de peritoneumvloeistof is laag in vergelijking met bloed ($150 \times 10^3/\mu\text{l}$ tot $350 \times 10^3/\mu\text{l}$; bloeddonoren De Weverziekenhuis) en varieert van $5 \times 10^3/\mu\text{l}$ tot $2 \times 10^3/\mu\text{l}$. De verhouding tussen de haemoglobineconcentratie in bloed en peritoneumvloeistof en de verhouding tussen het trombocytenaantal in beide compartimenten blijken niet veel van elkaar te verschillen, hetgeen een ernstige lysis van de trombocyten in de peritoneumvloeistof niet waarschijnlijk maakt. Het uitsluiten van een lysis is van belang in verband met de bijdrage van gelyseerde trombocyten aan het prostaglandinegehalte (SUN e.m., 1977; MUSTARD e.m., 1980). Postovulatoir is het aantal trombocyten zeer laag en dicht bij de detectiegrens. Het is dan ook niet mogelijk om een uitspraak te doen omtrent een daling gedurende deze periode.

De mediaanwaarde voor het leukocytenaantal varieert van $39 \times 10^2/\mu\text{l}$ tot $19 \times 10^2/\mu\text{l}$ in de eerste zes fasen van de onderzochte periode, zonder een aantoonbaar verschil tussen de waarden. In de laatste fase daalt het aantal wel significant tot $13 \times 10^2/\mu\text{l}$. Het aantal leukocyten in de peritoneumvloeistof is nagenoeg gelijk aan het aantal leukocyten in het perifere bloed (bloeddonoren De Weverziekenhuis: $30 \times 10^2/\mu\text{l}$ tot $10^2 \times 100/\mu\text{l}$). Dit is zeer opmerkelijk, daar het aantal erythrocyten en trombocyten in de peritoneumvloeistof, vergeleken met het bloed, juist laag is. De oorzaak hiervan kan gevonden worden in de opbouw van het witte bloedbeeld. Het leukocytenbestand in de peritoneumvloeistof bestaat voor 85% tot 100% uit macrofagen. In tegenstelling tot erythrocyten en trombocyten kunnen deze cellen op actieve wijze, met behulp van proteolytische enzymen, uit de bloedbaan treden en de buikholte bereiken. Uit het totale aantal leukocyten en het

percentage macrofagen in de peritoneumvloeistof is het absolute aantal macrofagen te berekenen. Dit aantal laat een fase-afhankelijkheid zien (figuur 7.6). Het patroon is nagenoeg gelijk aan dat van het totale aantal leukocyten. Het enige duidelijke verschil is dat op CD +1/+2 een kortdurende maar significante daling optreedt. Dit kan berusten op een acuut verdunningsmoment ten tijde van de ovulatie. Na de ovulatie, tengevolge van peritoneale prikkeling door de follikelinhoud, is een kortdurende toename van het aantal macrofagen te verwachten. De bevindingen omtrent macrofagen in het eigen onderzoek zijn in overeenstemming met de resultaten in de literatuur (VAN FURTH e m , 1979, HANEY e m , 1981, HALME e m , 1982, MUSCATO e m , 1982).



macrofagen
KRUSKAL-WALLISTOETS

$p = 0,01$

WILCOXONTOETS p-waarde

fase 1 - fase 7 0,03
2 - 7 0,01
3 - 7 0,02
5 - 7 0,02
2 - 4 0,02
3 - 4 0,02

Figuur 7.6

Het verloop van het aantal macrofagen in de peritoneumvloeistof tijdens de onderzochte periode van de menstruele cyclus (a) $\bar{x} \pm SEM$, (b) minimum-, mediaan- en maximumwaarde en aangevuld met gegevens uit het statistische onderzoek indien $p \leq 0.10$

Tijdens mensies neemt het aantal macrofagen in peritoneumvloeistof snel toe (HALME e m , 1982). Deze fase is in het eigen onderzoek niet nader beschouwd. De oorzaak van het toenemend aantal macrofagen kan tweeledig zijn. Macrofagen uit uterus en tuba kunnen tijdens de menstruatie naar de buikholte migreren (HANEY e m , 1983). Een andere

mogelijkheid is dat tengevolge van peritoneale prikkeling door endometriumcellen en cellulaire debris een toenemende migratie van macrofagen uit de bloedbaan wordt bewerkstelligd. Het aantal macrofagen bij patienten met afgesloten tubae is relatief laag, terwijl bij patienten met endometriose een verhoogd aantal macrofagen is gevonden (HANEY e m , 1981, HALMF e m , 1982)

Het totale aantal is echter minder van belang dan de functionele status van elk der macrofagen. Geactiveerde jonge macrofagen zijn verantwoordelijk voor de synthese en de secretie van allerlei substanties zoals proteinasen (BERCOVICI e m , 1975, DAVIES en ALLISON, 1976), prostaglandinen (MYATT e m , 1975, FARZAD e m , 1977, KURLAND en BOCKMAN, 1978, BOCKMAN, 1981, BANKHURST e m , 1981), plasminogeenactivatoren (CHAPMAN e m , 1983), C₄ (NFWFI L en ATKINSON, 1983) en factor X (LINDAHL e m , 1982). In residente, oudere macrofagen worden deze stoffen niet gesynthetiseerd. Ook de fagocyterende capaciteit neemt in de geactiveerde macrofaag toe (MUSCATO e m , 1982). Aan de functioneel status van de macrofaag is in dit onderzoek geen aandacht besteed. Een boeiende vraag namelijk "Welke is de invloed van de cyclus in het algemeen en van het ovulatiemoment en de menses in het bijzonder op het fagocyterend en synthetiserend vermogen van de macrofaag", blijft onbeantwoord. Er bestaan aanwijzingen dat de functionele status verandert in aanwezigheid van endometriosis (MUSCATO e m , 1982, HANEY e m , 1983, HALME e m , 1983). Daar de macrofaag het belangrijkste cellulaire bestanddeel van de peritoneumvloeistof is, behoeft het onderzoek naar het belang van dit celtype voor de fertiliteitsfuncties nadere aandacht.

Lijst van gebruikte afkortingen

ACTH	=	adrenocorticotroop hormoon
AMP	=	adenosine-monofosfaat
B/B ₀	=	relatieve binding ten opzichte van de nulstandaard
BSA	=	bovine serum albumen
BTC	=	basale temperatuur curve
C	=	complementfactor zoals bij C ₃ en C ₄
°C	=	graden Celsius
CD	=	cyclusdag
CO ₂	=	koolzuur
CRP	=	C-reactive protein
DHKPGE ₂	=	13,14-dihydro-15-keto-PGE ₂
DHKPGF _{2α}	=	13,14-dihydro-15-keto-PGF _{2α}
E ₁	=	oestron
E ₂	=	17β-oestradiol
E ₃	=	oestriol
EDTA-K	=	di-kaliumzout van ethylene-diamine-tetra-acetate
e m	=	en medewerkers
f/s	=	ratio ('s) van de concentratie in de follikelvloeistof en in het serum
FSH	=	follikel stimulerend hormoon
g	=	gram, zwaartekrachtversnelling
Hb	=	haemoglobine
hCG	=	humaan chorion gonadotrofine
¹²⁵ I	=	Jodium ¹²⁵
IAV	=	inter-assay-variabiliteit
ICSH	=	interstitieel cel stimulerend hormoon
Ig	=	immunoglobines zoals bij IgA, IgG en IgM
IRP	=	International Reference Preparation
IU	=	international units
IUCD	=	intra uterine contraceptive device
l	=	liter
LH	=	luteïniserend hormoon
LHRH	=	luteïnizing hormone realising hormone
LH-SIR	=	luteïnizing hormone surge initiating rise
LUF	=	luteinized unruptured follicle
MAF	=	macrophage activating factor
MCR	=	metabolic clearance rate
MG	=	molecuulgewicht
MIF	=	migration inhibiting factor
ml	=	milliliter (10 ⁻³ liter)
mmol	=	millimol (10 ⁻³ mol)
MRC	=	Medical Research Council
n	=	aantal
nm	=	nanometer (10 ⁻⁹ meter)
nmol	=	nanomol (10 ⁻⁹ mol)

nr	=	nummer
N ₂ O	=	lachgas
O ₂	=	zuurstof
OAC	=	orale anticonceptiva
OH	=	hydroxyl-groep
p	=	overschrijdingskans
P	=	progesteron
P ₅	=	vijf procent punt
P ₅₀	=	vijftig procent punt
P ₉₅	=	vijfennegentig procent punt
PEG	=	polyethyleenglycol
PG	=	prostaglandine(n) zoals bij PGA ₁ , PGB ₁ , PGD ₂ , PGE ₁ , PGE ₂ , ³ H-PGE, DHKPGE ₂ , ³ H-PGE ₂ , PGF _{1α} , ³ H-PGF _{2α} , 13,14-dihydro-15-keto-PGF _{2α} , DHKPGF _{2α} , PGH ₂
PRL	=	prolactine
p/s	=	ratio ('s) van de concentratie in de peritoneumvloeistof en in het serum
p'/s'	=	ratio ('s) van de concentratie in de peritoneumvloeistof en in het serum, nadat de concentraties in beide compartimenten zijn berekend per gram eiwit
r	=	correlatiecoëfficiënt
RIA	=	radio-immuno-assay
SD	=	standaarddeviatie
SEM	=	standard error of the mean
SHBG	=	sex hormone binding globulin
TSH	=	thyroid stimulerend hormoon
Tx	=	thromboxaan zoals bij TxA ₂ en TxB ₂
μl	=	microliter (10 ⁻⁶ liter)
μmol	=	micromol (10 ⁻⁶ mol)
WHO	=	World Health Organization
<	=	kleiner dan
≤	=	kleiner dan of gelijk aan
>	=	groter dan
≥	=	groter dan of gelijk aan
Ø	=	diameter

Samenvatting

Hoofdstuk 1

Bestudering van de literatuur aangaande de peritoneumvloeistof maakt duidelijk dat het aantal gedetailleerde studies betreffende de fysiologische veranderingen gedurende de menstruele cyclus gering is. De primaire doelstelling van het eigen onderzoek is derhalve de fysiologische veranderingen in de peritoneumvloeistof gedurende de menstruele cyclus te beschrijven, waarbij de periovulatoire periode als specifiek aandachtsgebied geldt.

Hoofdstuk 2

In de literatuur is gezocht naar gegevens omtrent de secretie en absorptie van de peritoneumvloeistof, evenals naar de in de peritoneumvloeistof voorkomende en mogelijk cyclisch veranderende componenten, zoals enkele ovariele steroiden en hypofysaire hormonen. Daarnaast is aandacht besteed aan de literatuur omtrent het voorkomen van prostaglandinen, niet-hormonale eiwitten en haematocellulaire bestanddelen in de peritoneumvloeistof.

Hoofdstuk 3

De methodologische aspecten van het onderzoek worden beschreven, de gevolgde procedures voor de selectie van proefpersonen, het verzamelen en verwerken van het monstermateriaal, en de analytische technieken ten behoeve van de hormoonbepalingen, prostaglandinebepalingen, bepalingen van niet-hormonale eiwitten en haematocellulaire bestanddelen. Daarnaast worden in dit hoofdstuk de gevolgde statistische methoden genoemd, die zijn toegepast bij de bewerking van de experimentele data.

Hoofdstuk 4, 5, 6 en 7

In hoofdstuk 4, 5 en 6 worden de resultaten uit het eigen onderzoek beschreven. Eerst worden de data gepresenteerd van het verloop van de hormonale parameters en niet-hormonale eiwitten in het serum tijdens de menstruele cyclus, aangevuld met de gegevens voortkomend uit de laparoscopische waarneming van cyclus-afhankelijke ovariumstructuren. Een discussie over de bevindingen wordt gevoerd (Hoofdstuk 4). Evenals in het serum zijn bovengenoemde parameters ook in de peritoneumvloeistof bepaald, uitgebreid met de bepaling van prostaglandinen en haematocellulaire bestanddelen (Hoofdstuk 5). Voor zover van toepassing wordt in hoofdstuk 6 een overzicht gegeven van de berekende peritoneumvloeistof - serumratio's. Tenslotte wordt in hoofdstuk 7 een discussie gevoerd betreffende de gemeten parameters in de peritoneumvloeistof, hun onderlinge relatie en hun relatie tot de serumparameters.

De onderzochte populatie bestond uit 115 vrouwen die op basis van eerder gestelde criteria geselecteerd werden en in aanmerking kwamen voor een laparoscopische tubaobstructie. Aan de hand van de tevoren opgenomen cyclusanamnese is ongeveer vier dagen voor de te verwachten ovulatie gestart met het verzamelen van bloedmonsters, hetgeen om de dag geschiedde, totdat er vijf monsters verzameld waren. De dag van laparoscopie werd zo dicht mogelijk bij het moment van ovulatie gekozen. Op de dag voor en de dag na de laparoscopie zijn eveneens bloedmonsters verzameld. De gegevens van de aldus verzamelde

zeven monsters zijn ten opzichte van de daarin gevonden ($n = 22$) of de daaruit geëxtrapoleerde ($n = 78$) midcyclische LH-piek gerangschikt. Op deze wijze was het mogelijk om

- a De dag van de laparoscopie en het verzamelen van de peritoneumvloeistofmonsters individueel te rangschikken ten opzichte van de dag van de LH-piek en
- b Door pooling van de serumgegevens het verloop van de hormonale parameters (LH, FSH, prolactine, 17β -oestradiol en progesteron) in de onderzochte periode verdelingsvrij te beschrijven

De hieruit voortkomende waarden voor de genoemde hormonen in het serum stemmen overeen met de in de literatuur vermelde gegevens. Voor het verloop van de totale eiwitconcentraties en de concentraties van de eiwitfracties na elektroforese is geen cyclusafhankelijk verloop in het serum aangetoond, terwijl de gemeten concentraties overeenkwamen met de waarden bepaald in een referentiegroep.

In hoofdstuk 4 wordt eveneens een mogelijke verklaring gegeven voor het relatief lage aantal laparoscopisch waargenomen ovariumstructuren met een ovulatiestigma.

Over de gepresenteerde experimentele data betreffende de veranderingen in het peritoneumvloeistofvolume en de peritoneumvloeistofsamenvatting gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus kan het volgende gezegd worden.

- Het peritoneumvloeistofvolume stijgt postovulatoir waarschijnlijk door toevoeging van follikelvloeistof op het moment van ovulatie en in een later stadium door exsudatie uit de nieuw gevormde vaten in het corpus luteum.
- Voor het merendeel van de gemeten eiwitten is een stijgende tendens waargenomen tijdens de onderzochte periode, hetgeen voor een belangrijk deel moet worden toegeschreven aan een toenemende exsudatie vanuit de rijpende follikel en het nieuw gevormde corpus luteum, het is evenwel niet duidelijk welke invloed het toevoegen van follikelvloeistof en de daarin opgeloste eiwitten heeft op de uiteindelijke samenstelling van de peritoneumvloeistof. Ten aanzien van de exsudatie wordt geconstateerd, dat het molecuulgewicht van de eiwitten omgekeerd evenredig is met de eiwitconcentratie in de peritoneumvloeistof.
- Het concentratieverloop van 17β -oestradiol en progesteron is in overeenstemming met de literatuur en vertoont een maximum in de fase van de ovulatie, hetgeen toegeschreven kan worden aan de toevoeging van follikelvloeistof aan de peritoneumvloeistof. De daarop volgende daling van de 17β -oestradiolconcentratie wijkt overeenkomstig de literatuur af van de duidelijk geringere daling van de progesteronconcentratie. Dit berust waarschijnlijk op een sneller herstel van de circulatie in de geluteiniseerde theca, met een prevalentie voor de synthese van 17β -oestradiol, dan in de geluteiniseerde granulosa, die primair gericht is op de progesteronsynthese en in direct contact staat met de buikholte.
- Voor het FSH en LH in de peritoneumvloeistof wordt een vergelijkbaar patroon met het serum gevonden, met een midcyclisch maximum, hetgeen tot uitdrukking komt in de peritoneumvloeistof-serumratio's, die onderling weinig verschillen gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus. Een stijging van de peritoneumvloeistof-serumratio boven een kan mogelijk verklaard worden door het neuraminezuurgehalte en de suikerketens van het FSH en LH.
- De concentraties van de prostaglandinen en hun metabolieten vertonen een grote spreiding in de peritoneumvloeistof, vooral periovulatoir. Ofschoon er slechts een geringe aanwijzing voor een fase-afhankelijkheid bestaat, tenderen alle patronen naar minimumwaarden op het einde van de onderzochte periode. De $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$ -ratio

- vertoont een stijgende tendens aan het einde van de eerste helft van de luteale fase, hetgeen een aanwijzing kan zijn voor een toenemende luteolysc
- De lage concentratie van haemoglobine in de peritoneumvloeistof wijst op een slechts geringe bloedbijmenging tengevolge van de ovulatie en/of door het chirurgisch trauma. De dalende tendens in de haemoglobineconcentratie gedurende de onderzochte periode kan het gevolg zijn van de toevoeging van follikelvloeistof en een toenemende exsudatie in de luteale fase.
 - Het aantal leukocyten in de peritoneumvloeistof is ongeveer gelijk aan het aantal leukocyten in het bloed, hetgeen in tegenstelling is met het verloop van het aantal thromboeyten en erythrocyten. De concentratie lijkt te dalen, met minimumwaarden in de midluteale fase. Meer dan 85% van het aantal leukocyten bestaat uit macrofagen. Noch het totale aantal leukocyten, noch het aantal macrofagen stijgt in de fase van de ovulatie, zodat verondersteld mag worden dat de peritoneale prikkeling ten gevolge van de ovulatie gering is.

Het doel van het gepresenteerde onderzoek is geweest een indruk te krijgen van het verloop van diverse biochemische parameters in de peritoneumvloeistof tijdens de menstruele cyclus bij een groep gezonde 'ovulerende' vrouwen, met speciale aandacht voor de periovulatorische periode. De uit dit onderzoek voortkomende gegevens kunnen als leidraad dienen bij de bestudering van pathologische processen, zoals het I U F-syndroom, acute salpingitis, endometriose en een infertiliteit e causa ignota.

Summary

Chapter 1

An analysis of the literature concerning the peritoneal fluid makes clear that the number of detailed studies of the physiological changes during the menstrual cycle is small. Therefore the primary objective of the present study is the description of the physiological changes in the peritoneal fluid during the menstrual cycle, and it will concentrate specifically on the periovulatory period.

Chapter 2

The literature has been studied for data about the secretion and absorption of the peritoneal fluid, as well as for the components which are to be found in the peritoneal fluid and which are possibly subject to cyclical changes, such as ovarian steroids and pituitary hormones. Besides, attention has been paid to the literature concerning the presence of prostaglandins, non-hormonal proteins and haematocellular components in the peritoneal fluid.

Chapter 3

The methodological aspects of the study are described, the procedures adopted for the selection of test-persons, the collecting and digesting of the sample-material, and the analytical techniques for the determination of hormones, prostaglandins, non-hormonal proteins and haematocellular components. Moreover, this chapter will give the statistical methods that have been applied for the working out of the experimental data.

Chapters 4, 5, 6 and 7

In chapters 4, 5 and 6 the results of our own research are described. First the data are presented of the course of the hormonal parameters and non-hormonal proteins in the serum during the menstrual cycle, supplemented with the data acquired from the laparoscopical observation of cycle-dependent ovarian structures. The results of this are discussed (Chapter 4). The above-mentioned parameters have been determined in the serum as well as in the peritoneal fluid, and in addition the prostaglandins and haematocellular components have been determined (Chapter 5). In chapter 6 a survey is given of the calculated peritoneal fluid - serum ratios, as far as they are relevant. Finally, in chapter 7 the measured parameters in the peritoneal fluid, their inter-relation and their relation to the serum parameters are discussed.

The examined group consisted of 115 women who were selected according to pre-determined criteria and who were considered candidates for laparoscopical tubal obstruction. On the basis of previously established cycle anamnesis the collecting of blood-samples was started approximately four days before ovulation was expected, and it was done every other day until five samples had been collected. The day of laparoscopy was chosen as closely as possible to the moment of ovulation. Both on the day before and the day after the laparoscopy blood-samples were collected as well. The data of the seven samples collected in this way have been classified with respect to the mid-cyclical LH-peaks observed ($n = 22$) or extrapolated ($n = 78$).

Thus it was possible to

a arrange the day of laparoscopy and the collecting of the peritoneal fluid samples

- individually with respect to the day of the LH-peak, and
- b describe in a distribution-free manner - by pooling the serumdata - the course of the hormonal parameters (LH, FSH, prolactin, 17β -oestradiol and progesterone) in the examined period

The results derived for the said hormones in the serum agree with the data mentioned in the literature

For the course of the entire protein-concentrations and the concentrations of the proteinfractions after electrophoresis no cyclephase-dependent course in the serum has been shown, while the measured concentrations agree with the results arrived at in a reference-group

Chapter 4 also offers a possible explanation of the relatively small number of laparoscopically observed ovarian structures with an ovulation stigma

About the presented experimental data concerning the changes in the peritoneal fluid-volume and the peritoneal fluid-composition during the examined period of the menstrual cycle the following can be said

- The peritoneal fluid-volume increases after ovulation, possibly as a result of the addition of follicular fluid at the moment of ovulation, and at a later stage by exudation from the newly-formed veins in the corpus luteum
- For the greater part of the measured proteins a rising tendency has been observed during the examined period, which has to be attributed largely to an increasing exudation from the ripening follicle and the newly formed corpus luteum, however, it is not clear what effect the addition of follicular fluid and the proteins dissolved in it, has on the eventual composition of the peritoneal fluid. As to the exudation it is concluded that the molecular weight of the proteins appears to be inversely proportional to the proteinconcentration in the peritoneal fluid
- The concentration-course of 17β -oestradiol and progesterone agrees with the literature, and shows a maximum in the phase of ovulation, which can be attributed to the addition of follicular fluid to the peritoneal fluid. The consequent decrease of the 17β -oestradiol-concentration contrasts, in accordance with the literature, with the clearly less strong decrease of the progesterone-concentration. The explanation for this can possibly be found in a quicker recovery of the circulation in the luteinised theca, with a preference for the synthesis of 17β -oestradiol, than in the luteinised granulosa, primarily directed towards progesterone-synthesis and in immediate contact with the abdomen
- For the FSH and LH in the peritoneal fluid a comparable pattern with the serum is found with a mid-cyclical maximum, as appears from the peritoneal fluid-serumratios, which show few mutual differences during the examined period of the menstrual cycle. A rise of the peritoneal fluid-serumratio above one, can possibly be explained by the sialic acid content and sugar chains of FSH and LH
- The concentrations of the prostaglandins and their metabolites show a great diffusion in the peritoneal fluid, especially in the phase of the ovulation. Although there is only little indication for a phase-dependence, all patterns tend towards minimum-values at the end of the examined period. The $\text{PGF}_2\alpha/\text{PGF}_2$ -ratio shows a rising tendency at the end of the first half of the luteal phase, which can be an indication of an increasing luteolysis
- The low concentration of haemoglobin in the peritoneal fluid points to a very small degree of blood-contamination as a result of the ovulation and/or the surgical trauma. The falling tendency in the haemaglobineconcentration during the examined period can

be the result of the addition of follicular fluid and an increasing exudation in the luteal phase.

- The number of leukocytes in the peritoneal fluid is approximately the same as the number of leukocytes in the blood, which contrasts with the course of the number of thrombocytes and erythrocytes. There are indications for a falling tendency with minimum-values at the end of the examined period. 85 to 100% of the number of leukocytes consists of macrofages. Neither the total number of leukocytes nor the number of macrofages increases in the phase of the ovulation, so that it may be assumed that the peritoneal irritation as a result of, and at the moment of, ovulation, is small.

The aim of the presented study has been to get an impression of the course of various biochemical parameters in the peritoneal fluid during the menstrual cycle in a group of healthy "ovulating" women, with special attention for the periovulatory period. The results produced by this study could serve as a guide for the study of pathological processes, such as the LUF syndrome, acute salpingitis and, endometriosis and infertility of unknown origin.

Literatuur

Abraham, G.E.; Odell, W.D.; Swerdloff, R.S. en Hopper, K. (1972) Simultaneous radioimmunoassay of plasma FSH, LH, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, and estradiol-17 β during the menstrual cycle

J Clin Endocrinol Metab 34, 312-318

Aitken, R.J. (1979) Tubal and uterine secretions, the possibilities for contraceptive attack

J Reprod Fertil 55, 247-254

Ainsworth, L.; Tsang, B.K.; Downey, B.R.; Baker, R.D.; Marcus, G.J. en Armstrong, D.T. (1979)

Effects of indomethacin on ovulation and luteal function in gilts

Biol Reprod 21, 401-411

Aksel, S.; Schomberg, D.W. en Hammond, C.B. (1977) Prostaglandin F_{2a} production by the human ovary

Obstet Gynecol 50, 347-350

Andersen, M. (1971) Program notes on structures and nomenclature

Ann N Y Acad Sci 180, 14-23

Andersen, M.M.; Krøll, J.; Byskov, A.G. en Faber, M. (1976) Protein composition in the fluid of individual bovine follicles

J Reprod Fertil 48, 109-118

Anderson, D.C. (1974) Sex-hormone-binding globulin

Clin Endocrinol (Oxf) 3, 69-96

Aono, T.; Kurachi, K.; Miyata, M.; Nakasima, A.; Koshiyama, K.; Uozumi, T. en Matsumoto, K. (1976)

Influence of surgical stress under general anesthesia on serum gonadotropin levels in male and female patients

J Clin Endocrinol Metab 42, 144-148

Armstrong, D.T.; Grinwich, D.L.; Moon, Y.S. en Zamecnik, J. (1974) Inhibition of ovulation in rabbits by intrafollicular injection of indomethacin and prostaglandin F antiserum

Life Sci 14, 129-140

Armstrong, D.T. (1981) Prostaglandins and follicular functions

J Reprod Fertil 62, 283-291

Asch, R.H. (1976) Laparoscopic recovery of sperm from peritoneal fluid, in patients with negative or poor Sims-Huhner test

Fertil Steril 27, 1111-1114

Asch, R.H. (1978) Sperm recovery in peritoneal aspirate after negative Sims-Huhner test

Int J fertil 23, 57-60

Auletta, F.J.; Agins, H. en Scommegna, A. (1978) Prostaglandin F mediation of the inhibitory effect of estrogen on the corpus luteum of the rhesus monkey

Endocrinology 103, 1183-1189

Austin, C.R. (1960) Fate of spermatozoa in the female genital tract

J Reprod Fertil 1, 151-156

- Badawy, S.Z.A.; Marshall, L.; Gabal, A.A. en Nusbaum, M.L. (1982)** The concentration of 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin $F_{2\alpha}$ and prostaglandin E_2 in peritoneal fluid of infertile patients with and without endometriosis
Fertil Steril 38, 166-170
- Bahr, J.M. (1978)** Simultaneous measurement of steroids in follicular fluid and ovarian venous blood in the rabbit
Biol Reprod 18, 193-197
- Baird, D.T. (1971)** Steroids in blood reflecting ovarian function
In Control of Gonadal Steroid Secretion pp 176-191 Eds D T Baird en J A Strong. Edinburgh University Press, Edinburgh
- Baird, D.T. en Fraser, J.S. (1975)** Concentration of oestrone and oestradiol in follicular fluid and ovarian venous blood of women
Clin Endocrinol (Oxf) 4, 259-266
- Baker, T.G.; Beaumont, H.N. en Franchi, L.L. (1969)** The uptake of tritiated uridine and phenylalanine by the ovaries of rats and monkeys
J Cell Sci 4, 655-675
- Balmaceda, J.P.; Valenzuela, G.V.; Eddy, C.A. en Asch, R.H. (1980)** Prostaglandin production by rhesus monkey corpora lutea in vitro effects of estrogen administration
Int J Gynaecol Obstet 18, 15-18
- Balmaceda, J.P.; Valenzuela, G.; Eddy, C.A. en Asch, R.H. (1981)** Effects of hCG on prostaglandin synthesis and function of corpus luteum
Obstet Gynecol 57, 505-508
- Bankhurst, A.D.; Hastain, E.; Goodwin, J.S. en Peake, G.T. (1981)** The nature of the prostaglandin-producing mononuclear cell in human peripheral blood
J Lab Clin Med 97, 179-186
- Batta, S.K. en Brackett, B.G. (1974)** Ovulation induction in rhesus monkeys by treatment with gonadotropins and prostaglandins
Prostaglandins 6, 45-54
- Bauminger, S.; Lieberman, M.E. en Lindner, H.R. (1975)** Steroid-independent effect of gonadotropins on prostaglandin synthesis in rat Graafian follicles in vitro
Prostaglandins 9, 753-764
- Bedford, J.M. (1965)** Effect of environment on phagocytosis of rabbit spermatozoa
J Reprod Fertil 9, 249-256
- Beers, W.H. (1975)** Follicular plasminogen and plasminogen activator and the effect of plasmin on ovarian follicle wall
Cell 6, 379-386
- Bercovici, B.; Michel, J.; Miller, J. en Sacks, T.G. (1975)** Antimicrobial activity of human peritoneal fluid
Surg Gynecol Obstet 141, 885-887
- Bernardus, R.E.; Dop, P.A. van; Kessel, H. van, en Schoemaker, J. (1983)** New Evidence for the existence of the luteinized unruptured follicle syndrome as a cause of infertility a case report
Fertil Steril 39, 376-378

Bissell, D. (1932) Observations on the cyclical pelvic fluid in the female
Am J Obstet Gynecol 24, 271-273

Bjersing, L. en Cajander, S. (1975) Ovulation and the role of the ovarian surface epithelium
Experientia 31, 605-608

Blandau, R.J. en Rumery, R.E. (1963) Measurements of intrafollicular pressure in ovulatory and preovulatory follicles of the rat
Fertil Steril 14, 330-341

Bockman, R.S. (1981) Prostaglandin production by human blood monocytes and mouse peritoneal macrophages synthesis dependent on in vitro culture conditions
Prostaglandins 21, 9-31

Boer, C.H. de (1972) Transport of particulate matter through the human female genital tract
J Reprod Fertil 28, 295-297

Bohnet, H.G.; Dahlen, H.; Wuttke, W. en Schneider, H.P.G. (1976) Hyperprolactinemic anovulatory syndrome
J Clin Endocrinol Metab 42, 132-143

Bohnet, H.G.; Hanker, J.P.; Horowski, R.; Wickings, E.J. en Schneider, H.P.G. (1979) Suppression of prolactin secretion by lisuride throughout the menstrual cycle and in hyperprolactinaemic menstrual disorders
Acta Endocrinol (Copenh) 92, 8-19

Bomsel - Helmreich, O.; Gougeon, A.; Thebault, A.; Saltarelli, D.; Milgrom, E.; Frydman, R. en Papiernik, E. (1979) Healthy and atretic human follicles in the preovulatory phase Differences in evolution of follicular morphology and steroid content of follicular fluid
J Clin Endocrinol Metab 48, 686-694

Bonney, R.J.; Burger, S.; Davies, P.; Kuchl, F.A. en Humes, J.L. (1980) Prostaglandin E₂ and prostacyclin elevate cyclic AMP levels in elicited populations of mouse peritoneal macrophages
Adv Prostaglandin Thromboxane Res 8, 1691-1693

Brailly, S.; Gougeon, A.; Milgrom, E.; Bomsel - Helmreich, O. en Papiernik, E. (1981) Androgens and progestins in the human ovarian follicle differences in the evolution of preovulatory, healthy nonovulatory, and atretic follicles
J Clin Endocrinol Metab 53, 128-134

Brailly, S.; Gougeon, A.; Milgrom, E.; Bomsel - Helmreich, O. en Papiernik, E. (1982) Importance of changes in the transformation of progestin into androgen during preovulatory development and atresia of human follicles
In Follicular Maturation and Ovulation pp 180-187 Eds R Rolland, E V Hall, S G Hillier, K P McNatty en J Schoemaker Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton

Brownlow, M.A. (1982) Mononuclear phagocytes of peritoneal fluid
Equine Vet J 14, 325-328

Bryce, R.L.; Shuter, B.; Sinosich, M.J.; Stiel, J.N.; Picker, R.H. en Saunders, D.M. (1982) The value of ultrasound, gonadotropin, and estradiol measurements for precise ovulation prediction
Fertil Steril 37, 42-45

Burr, J.H. en Davies, J.I. (1951) The vascular system of the rabbit ovary and its relationship to ovulation
Anat Rec 111, 273-297

- Butler, W.R.; Hotchkiss, J. en Knobil, E. (1975)** Functional luteolysis in the rhesus monkey ovarian estrogen and progesterone during the luteal phase of the menstrual cycle
Endocrinology 96, 1509-1512
- Cargille, C.M.; Ross, G.T. en Yoshimi, T. (1969)** Daily variations in plasma follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and progesterone in the normal menstrual cycle
J Clin Endocrinol 29, 12-19
- Carson, D.S.; Trounson, A.O. en Findlay, J.K. (1982)** Successful fertilisation of human oocytes in vitro concentration of estradiol-17 β , progesterone and androstenedione in the antral fluid of donor follicles
J Clin Endocrinol Metab 55, 798-800
- Caschetto, S.; Lindblom, B.; Wikvist, N. en Wilhelmsson, L. (1979)** Prostaglandins and the contractile function of the human oviductal ampulla
Gynecol Obstet Invest 10, 212-220
- Catt, K.J. en Pierce, J.G. (1978)** Gonadotropic hormones of the adenohypophysis (FSH, LH, and prolactin)
In Reproductive Endocrinology pp 34-62 Eds S S C Yen en R B Jaffe, W B Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto
- Channing, C.P. (1972)** Stimulatory effects of prostaglandins upon luteinization of rhesus monkey granulosa cell cultures
Prostaglandins 2, 331-349
- Channing, C.P. en Coudert, S.P. (1976)** Contribution of granulosa cells and follicular fluid to ovarian estrogen secretion in the rhesus monkey in vivo
Endocrinology 98, 590-597
- Chapman, H.A.; Vavrin, Z. en Hibbs, J.B. (1983)** Coordinate expression of macrophage procoagulant and fibrinolytic activity in vitro and in vivo
J Immunol 130, 261-266
- Charters, A.C.; Odell, W.D. en Thompson, J.C. (1969)** Anterior pituitary function during surgical stress and convalescence Radioimmunoassay measurements of blood TSH, LH, FSH and growth hormone
J Clin Endocrinol Metab 29, 63-71
- Chodirker, W.B. en Tomasi, T.B. (1963)** Gamma - globulins quantitative relationships in human serum and nonvascular fluids
Science 142, 1080-1081
- Claeys, M. (1979)** Identification of 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ in pericardial and peritoneal fluid by GC/MS
Arch Int Pharmacodyn Ther 239, 164-167
- Corner, G.W. (1956)** The histological dating of the human corpus luteum of menstruation
Am J Anat 98, 377-401
- Coulam, C.B.; Hill, L.M. en Breckle, R. (1982)** Ultrasonic evidence for luteinization of unruptured preovulatory follicles
Fertil Steril 37, 524-529
- Coutinho, E.M. en Maia, H.S. (1971)** The contractile response of the human uterus, fallopian tubes, and ovary to prostaglandins in vivo
Fertil Steril 22, 539-543

- Crain, J.L. en Luciano, A.A. (1983)** Peritoneal fluid evaluation in infertility
Obstet Gynecol 61, 159-164
- Cran, D.G.; Moor, R.M. en Hay, M.F. (1976)** Permeability of ovarian follicles to electron-dense macromolecules
Acta Endocrinol (Copenh) 82, 631-636
- Croxatto, H.D.; Ortiz, M.E. en Croxatto, H.B. (1980)** Correlation between histologic dating of human corpus luteum and the luteinizing hormone peak-biopsy interval
Am J Obstet Gynecol 136, 667-670
- Darling, M.R.N.; Jøgee, M. en Elder, M.G. (1982)** Prostaglandin $F_{2\alpha}$ levels in the human ovarian follicle
Prostaglandins 23, 551-556
- Davies, P. en Allison, A.C. (1976)** Secretion of macrophage enzymes in relation to the pathogenesis of chronic inflammation
In Immunobiology of the Macrophage pp 427-461 Eds D S Nelson, Academic Press Inc , New York
- Davis, R.H.; Kramer, D.L. en Pitkow, H.S. (1976)** Endocrine influences on peritoneal fluid cellular content
Microsc Acta 78, 385-387
- Daugirdas, J.T.; Ing, T.S.; Gandhi, V.C.; Hano, J.E.; Chen, W.T. en Yuan, L. (1980)** Kinetics of peritoneal fluid absorption in patients with chronic renal failure
J Lab Clin Med 95, 351-361
- Del Pozo, E.; Wijss, H.; Tollo, G; Alcaniz, J.; Campana, A. en Naftolin, F.(1969)** Prolactin and deficient luteal function
Obstet Gynecol 53, 282-285
- Dennefors, B.; Tjugum, J.; Norstrom, A.; Janson, P.O.; Nilsson, L.; Hamberger, L. en Wilhelmsson, L. (1982)** Collagen synthesis inhibition by PGE_2 within the human follicular wall - one possible mechanism underlying ovulation
Prostaglandins 24, 295-302
- Devroey, P.; Naaktgeboren, N.; Temmerman, M.; Verhoeven, N.; Heip, J.; Liu, Y. en Steirteghem, A. van (1983)** Origin of low peritoneal fluid progesterone concentration in the luteinized unruptured follicle syndrome
In XI World Congress on Fertility and Sterility Abstract 655 Eds R F Harrison, Dublin, Ireland
- Dizerega, G.; Nixon, W.E. en Hodgen, G.D. (1980)** Intercycle serum follicle - stimulating hormone elevations significance in recruitment and selection of the dominant follicle and assessment of corpus luteum normalcy
J Clin endocrinol Metab 50, 1046-1048
- Dmowski, W.P.; Rao, R. en Scommegna, A. (1980)** The luteinized unruptured follicle syndrome and endometriosis
Fertil Steril 33, 30-34.
- Dodson, K.S.; Coutts, J.R.T. en Macnaughton, M.C. (1975)** Plasma sex steroid and gonadotrophin patterns in human menstrual cycles Br J Obstet Gynaecol 82, 602-614

Donnez, J.; Langerock, S. en Thomas, K. (1982) Peritoneal fluid volume and 17β estradiol and progesterone concentrations in ovulatory, anovulatory, and postmenopausal women
Obstet Gynecol 59, 687-692

Donnez, J. en Thomas, K. (1982) Incidence of the luteinized unruptured follicle syndrome in fertile women and in women with endometriosis
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 14, 187-190

Donnez, J. Langerock, S. en Thomas, K. (1983) Peritoneal fluid volume, 17β -estradiol and progesterone concentrations in women with endometriosis and/or luteinized unruptured follicle syndrome
Gynecol Obstet Invest 16, 210-220

Doyle, J.B. (1951) Exploratory culdotomy for observation of tubo-ovarian physiology at ovulation time
Fertil Steril 2, 475-486

Drake, T.S.; Metz, S.A.; Grunert, G.M. en O'Brien, W.F. (1980) Peritoneal fluid volume in endometriosis
Fertil Steril 34, 280-281

Drake, T.S.; O'Brien, W.F.; Ramwell, P.W. en Metz, S.A. (1981) Peritoneal fluid thromboxane B_2 and 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ in endometriosis
Am J Obstet Gynecol 140, 401-404

Dubois, M.H. en Gaspard, U.J. (1983) Steroid concentration in the peritoneal fluid in women during the luteal phase of regular menstrual cycles
In XI World Congress on Fertility and Sterility Abstract 654 Eds R F Harrison, Dublin, Ireland

Edwards, R.G. (1973) Studies on human conception
Am J Obstet Gynecol 117, 587-601

Edwards, R.G. (1974) Follicular fluid
J Reprod Fertil 37, 189-219

Edwards, R.G. (1980a) Follicular fluid
In Conception in the Human Female pp 325-329 Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney, San Francisco

Edwards, R.G. (1980b) The rupture of follicles during ovulation
In Conception in the Human Female pp 344-348 Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney, San Francisco

Espey, L.L. (1974) Ovarian proteolytic enzymes and ovulation
Biol Reprod 10, 216-235

Farzad, A.; Penneys, N.S.; Chaffar, A.; Ziboh, V.A. en Schlossberg, J. (1977) PGE_2 and $PGF_{2\alpha}$ biosynthesis in stimulated and nonstimulated peritoneal preparations containing macrophages
Prostaglandins 14, 829-837

Ferreira, S.H. en Vane, J.R. (1967) Prostaglandins their disappearance from and release into the circulation
Nature 216, 868-873

Fleming, R. en Coutts, J.R.T. (1982) Prediction of ovulation in women using a rapid progesterone radioimmunoassay
Clin Endocrinol (Oxf) 16, 171-176

Frankenhuysen, J.H. van (1968) Toets voor de normaliteit van Shapiro en Wilk.
Statistica Neerlandica 22, 241-248

Friederici, H.H.R. (1967) The early response of uterine capillaries to estrogen stimulation.
Lab. Invest. 17, 322-333.

Fritz, M.A. en Speroff, L. (1982) The endocrinology of the menstrual cycle: the interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms.
Fertil. Steril. 38, 509-529.

Furth, R. van, en Zwet, T.L. van (1979) Characteristics of human mononuclear phagocytes.
Blood 54, 485-500.

Garcia, J.E.; Jones, G.S. en Wright, G.L. (1981) Prediction of the time of ovulation.
Fertil. Steril. 36, 308-315.

Giorgi, E.P.; Addis, M. en Colombo, G. (1969) The fate of free and conjugated oestrogens injected into the Graafian follicle of equines.
J. Endocrinol. 45, 37-50

Goldstein, D.; Zuckerman, H.; Harpaz, S.; Barkai, J.; Geva, A.; Gordon, S.; Shalev, E. en Schwartz, M. (1982) Correlation between estradiol and progesterone in cycles with luteal phase deficiency.
Fertil. Steril. 37, 348-354.

Gorter, E. en Graaf, W.C. de (1955) De biureetreactie
In: Klinische diagnostiek, Deel 1 pp. 255-260. Eds.: H.E. Stenfert, Kroese N.V., Leiden.

Greenway, F.L. en Swerdloff, R.S. (1978) The effect of aspirin (prostaglandin synthetase inhibitor) on ovulation.
Fertil. Steril. 30, 364-365.

Guiloff - Fische, E.; Ibarra - Polo, A. en Gómez - Rogers, C. (1976) In vivo human oviductal motility: effects of estrogen and progesterone.
In: Ovum Transport and Fertility Regulation. pp. 485-494. Eds : M.J K Harper, E.M. Coutinho, C.J. Pauerstein, H.B. Croxatto, C.E. Adam en D.M. Paton, Scriptor, Copenhagen.

Hafez, E.S.E.; Dellepiane, G. en Aref, J. (1982) Functional evaluation of the human oviduct for egg and sperm transport.
Fertil. Steril. 37, 293.

Hall, E.V. van (1971) Sialic acid and the function of HCG and LH.
Academisch proefschrift, Nijmegen.

Halme, J. en Hall, J.L. (1982) Effect of pelvic fluid from endometriosis patients on human sperm penetration of zona-free hamster ova.
Fertil. Steril. 37, 573-576.

Halme, J.; Becker, S.; Hammond, M.G. en Raj, S. (1982) Pelvic macrophages in normal and infertile women: the role of patent tubes.
Am. J. Obstet. Gynecol. 142, 890-895.

Halme, J.; Becker, S.; Hammond, M.G.; Raj, M.H.G. en Raj, S. (1983) Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 145, 333-337.

- Hamada, Y.; Wright, K.H. en Wallach, E.E. (1978)** In vitro reversal of indomethacin- blocked ovulation by prostaglandin $F_{2\alpha}$
Fertil Steril 30, 702-706
- Haney, A.F.; Muscato, J.J. en Weinberg, J.B. (1981)** Peritoneal fluid cell populations in infertility patients
Fertil Steril 35, 696-698
- Haney, A.F.; Misukonis, M.A. en Weinberg, J.B. (1983)** Macrophages and infertility oviductal macrophages as potential mediators of infertility
Fertil Steril 39, 310-315
- Henderson, K.M. en McNatty, K.P. (1977)** A possible interrelationship between gonadotrophin stimulation and prostaglandin $F_{2\alpha}$ inhibition of steroidogenesis by granulosa-luteal cells in vitro
J Endocrinol 73, 71-78
- Herman, A.G.; Claeys, M.; Moncada, S. en Vane, J.R. (1979)** Biosynthesis of prostacyclin (PGI_2) and 12L-hydroxy- 5, 8, 10, 14-eicosatetraenoic acid (HETE) by pericardium, pleura, peritoneum and aorta of the rabbit
Prostaglandins 18, 439-452
- Hicks, J.J.; Martinez - Manautou, J.; Pedron, N. en Rosado, A. (1972a)** Metabolic changes in human spermatozoa related to capacitation
Fertil Steril 23, 172-179
- Hicks, J.J.; Pedron, N. en Rosado, A. (1972b)** Modifications of human spermatozoa glycolysis by cyclic adenosine monophosphate (cAMP), estrogens, and follicular fluid
Fertil Steril 23, 886-893
- Hildebrandt - Stark, H.E.; Marcus, G.J.; Yoshinaga, K.; Behrman, H.R. en Greep, R.O. (1975)** Influence of prostaglandin F autoantibodies on the estrous cycle of the guinea pig
Prostaglandins 9, 231-244
- Hilgers, T.W.; Abraham, G.E. en Cavanagh, D. (1978)** Natural family planning I The peak symptom and estimated time of ovulation
Obstet Gynecol 52, 575-582
- Hill, M.A. en Dixon, W.J. (1982)** Robustness in real life A study of clinical laboratory data
Biometrics 38, 377-396
- Hillier, S.G.; Boogaard, A.M.J. van den; Reichert, L.E. en Hall, E.V. van (1980)** Intraovarian sex steroid hormone interactions and the regulation of follicular maturation aromatization of androgens by human granulosa cells in vitro
J Clin Endocrinol Metab 50, 640-647
- Hillier, S.G.; Reichert, L.E. en Hall, E.V. van (1981)** Control of preovulatory follicular estrogen biosynthesis in the human ovary
J Clin Endocrinol Metab 52, 847-856
- Hoff, J.D.; Quigley, M.E. en Yen, S.S.C. (1983)** Hormonal dynamics at midcycle a reevaluation
J Clin Endocrinol Metab 57, 792-796
- Holmdahl, T.H. en Mastroianni, L. (1965)** Continuous collection of rabbit oviduct secretions at low temperature
Fertil Steril 16, 587-595

- Hull, M.G.R.; Savage, P.E.; Bromham, D.R.; Ismail, A.A.A. en Morris, A.F. (1982)** The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycles ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles
Fertil Steril 37, 355-360
- Hurst, P.R.; Jefferies, K.; Eckstein, P.; Dawson, K. en Wheeler, A.G. (1977)** Leukocytes are consistently associated with degenerating embryos in IUD-bearing rhesus monkeys
Nature 269, 331-333
- Hussein, A.M.; Newby, T.J.; Stokes, C.R. en Bourne, F.J. (1983)** Quantitation and origin of immunoglobulins A, G and M in the secretions and fluids of the reproductive tract of the sow
J Reprod Immunol 5, 17-26
- Iritani, A.; Gomes, W.R. en Vandemark, N.L. (1969)** Secretion rates and chemical composition of oviduct and uterine fluids in ewes
Biol Reprod 1, 72-76
- Iritani, A.; Sato, E. en Nishikawa, Y. (1974)** Secretion rates and chemical composition of oviduct and uterine fluids in sows
J Anim Sci 39, 582-588
- Jeppsson, J.O.; Laurell, C.B. en Franzén, B. (1979)** Agarose gel electrophoresis
Clin Chem 25, 629-638
- Jong, F.H. de; Baird, D.T. en Molen, H.J. van der (1974)** Ovarian secretion rates of oestrogens, androgens and progesterone in normal women and in women with persistent ovarian follicles
Acta Endocrinol (Copenh) 77, 575-587
- Jones, H.W. en Jones, G.S. (1983)** During the post-graduate course of endocrinology, Amsterdam
In voorbereiding
- Kaley, G. en Weiner, R. (1971)** Prostaglandin E_1 a potential mediator of the inflammatory response
Ann N Y Acad Sci 180, 338-350
- Kaplan, A. en Savory, J. (1965)** Evaluation of a cellulose-acetate electrophoresis system for serum protein fractionation
Clin Chem 11, 937-942
- Karim, S.M.M. en Hillier, K. (1979)** Prostaglandins in the control of animal and human reproduction
Br Med Bull 35, 173-180
- Kaulla, K.N. von; Aikawa, J.K. en Pettigrew, J.D. (1958)** Concentration in the human ovarian follicular fluid of radioactive tracers and drugs circulating in the blood
Nature 182, 1238-1239
- Kerin, J.F.; Edmonds, D.K.; Warnes, G.M.; Cox, L.W.; Seamark, R.F.; Matthews, C.D.; Young, G.B. en Baird, D.T. (1981)** Morphological and functional relations of Graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements
Br J Obstet Gynaecol 88, 81-90
- Kerin, J.F.; Kirby, C.; Morris, D.; McEroy, M.; Ward, B. en Cox, L.W. (1983)** Incidence of the luteinized unruptured follicle phenomenon in cycling women
Fertil Steril 40, 620-626

Klein, T.A. en Mishell, D.R. (1977) Gonadotropin, prolactin, and steroid hormone levels after discontinuation of oral contraceptives
Am J Obstet Gynecol 127, 585-589

Kletzky, O.A.; Nakamura, R.M.; Thorneycroft, I.H. en Mishell, D.R. (1975) Log normal distribution of gonadotropins and ovarian steroid values in the normal menstrual cycle
Am J Obstet Gynecol 121, 688-694

Klok, P.A.A. (1974) De appendix vermiformis
In Chirurgie pp 197-206 Eds De Frven Bohn B V , Amsterdam

Knobil, E. (1980) The neuroendocrine control of the menstrual cycle
Recent Prog Horm Res 36, 53-88

Knox, G.E. (1974) Antihistamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome
Am J Obstet Gynecol 118, 992-994

Kobayashi, Y.; Santulli, R.; Wright, K.H. en Wallach, E.E. (1981) The effect of prostaglandin synthesis inhibition by indomethacin on ovulation and ovum maturation in the in vitro perfused rabbit ovary
Am J Obstet Gynecol 141, 53-57

Koch, U.J.; Hammerstein, J. en Zielske, F. (1977) Der Nachweis von Spermatozoen in der Peritonealflüssigkeit als Parameter der Fertilität
Arch Gynecol 224, 438

Kohn, J. (1957) A cellulose acetate supporting medium for zone electrophoresis
Clin Chim Acta 2, 297-303

Koninckx, P.R.; Goddeeris, P.G.; Lauweryns, J.M.; Hertogh, R.C. de, en Brosens, I.A. (1977) Accuracy of endometrial biopsy dating in relation to the midcycle luteinizing hormone peak
Fertil Steril 28, 443-445

Koninckx, P.R.; Heyns, W.J.; Corvelyn, P.A. en Brosens, I.A. (1978) Delayed onset of luteinization as a cause of infertility
Fertil Steril 29, 266-269

Koninckx, P.R.; Brosens, I.A. en Heyns, W.H. (1979) Peritoneal fluid in female fertility and sterility
In The Biology of the Fluids of the Female Genital Tract pp 415-423 Eds F K Beller en G F B Schumacher, Elsevier, North-Holland

Koninckx, P.R.; Renaer, M. en Brosens, I.A. (1980a) Origin of peritoneal fluid in women an ovarian exudation product
Br J Obstet Gynaecol 87, 177-183

Koninckx, P.R.; Moor, P. de, en Brosens, I.A. (1980b) Diagnosis of the luteinized unruptured follicle syndrome by steroid hormone assays on peritoneal fluid
Br J Obstet Gynaecol 87, 929-934

Koninckx, P.R.; Heyns, W.; Verhoeven, G.; Baelen, H. van; Lissens, W.D.; Moor, P. de, en Brosens, I.A. (1980c) Biochemical characterization of peritoneal fluid in women during the menstrual cycle
J Clin Endocrinol Metab 51, 1239-1244

Koninckx, P.R.; Ide, P.; Vandenbroucke, W. en Brosens, I.A. (1980d) New aspects of the pathophysiology of endometriosis and associated infertility
J Reprod Med 24, 257-260

Koninckx, P.R. en Brosens, I.A. (1982a) Clinical significance of the luteinized unruptured follicle syndrome as a cause of infertility
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 13, 355-368

Koninckx, P.R. en Brosens, I.A. (1982b) The luteinized unruptured follicle syndrome
Obstet Gynecol Annu 11, 175-186

Korenman, S.G. en Sherman, B.M. (1973) Further studies of gonadotropin and estradiol secretion during the preovulatory phase of the human menstrual cycle
J Clin Endocrinol Metab 36, 1205-1209

Kurland, J.I. en Bockman, R. (1978) Prostaglandin E production by human blood monocytes and mouse peritoneal macrophages
J Exp Med 147, 952-957

Laborde, N.; Carril, M.; Cheviakoff, S.; Croxatto, H.D.; Pedroza, E. en Rosner, J.M. (1976) The secretion of progesterone during the periovulatory period in women with certified ovulation
J Clin endocrinol Metab 43, 1157-1163

Labhsetwar, A.P. (1975) Prostaglandins and studies related to reproduction in laboratory animals
In Prostaglandins and Reproduction pp 241-270 Eds S M M Karim, MTP Press Ltd, Lancaster

Laguens, R.M. en Laguens, R.P. (1983) Isolation and characteristics of a macrophage population of human uterine mucosa
Gynecol Obstet Invest 16, 136-141

Lahteenmaki, P. (1978) Immediate postabortal contraception with a microdose combined preparation gonadotropin, estradiol and progesterone levels during the last treatment cycle and after discontinuation of oral contraceptives
Contraception 17, 297-307

Lahteenmaki, P.; Ylostalo, P.; Sipinen, S.; Toivonen, J.; Ruusuvaara, L.; Pikkola, P.; Nilsson, C.G. en Luukkainen, T. (1980) Return of ovulation after abortion and after discontinuation of oral contraceptives
Fertil Steril 34, 246-249

Landgren, B.M.; Aedo, A.R.; Nunez, M.; Cekan, S.Z. en Diczfaluzy, P. (1977) Studies on the pattern of circulating steroids in the normal menstrual cycle
Acta Endocrinol (Copenh) 84, 620-632

Lands, W.E.M. (1979) The biosynthesis and metabolism of prostaglandins
Annu Rev Physiol 41, 633-652

LeMaire, W.J.; Yang, N.S.T.; Behrman, H.H. en Marsh, J.M. (1973) Preovulatory changes in the concentration of prostaglandins in rabbit Graafian follicles
Prostaglandins 3, 367-376

LeMaire, W.J.; Leidner, R. en Marsh, J.M. (1975) Pre and post ovulatory changes in the concentration of prostaglandins in rat Graafian follicles
Prostaglandins 9, 221-229

Lemay, A.; Bastide, A.; Lambert, R. en Rioux, J.E. (1982) Prediction of human ovulation by rapid luteinizing hormone (LH) radioimmunoassay and ovarian ultrasonography
Fertil Steril 38, 194-201

Liedtke, M.P. en Seifert, B. (1978) Biosynthesis of prostaglandins in human ovarian tissues
Prostaglandins 16, 825-833

Lindahl, U.; Kolset, S.O.; Bo/gwald, J.; O/sterud, B. en Seljelid, R. (1982) Studies, with a luminogenic peptide substrate, on blood coagulation Factor X/Xa produced by mouse peritoneal macrophages
Biochem J 206, 231-237

Lippes, J.; Gonzales Enders, R.G.; Pragay, D.A. en Bartholomew, W.R. (1972) The collection and analysis of human fallopian tubal fluid
Contraception 5, 85-103

Lipsett, M.B. (1978) Steroid hormones
In Reproductive Endocrinology pp 80-92 Eds S S C Yen en R B Jaffe, W B Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto

Luttwak, E.M.; Fabian, R.P. en Mordochovich, D. (1975) Role of peritoneal absorption in ascites
Surg Gynecol Obstet 141, 693-698

Maathuis, J.B.; Houx, P.C.W.; Bastiaans, L.A. en Mastboom, J.L. (1973) Some properties of peritoneal fluid obtained by laparoscopy from fertile and infertile women
J Reprod Fertil 35, 630-632

Maathuis, J.B. (1977) Studies on cyclic changes in the human female genital tract
Academisch proefschrift, Leiden

Maathuis, J.B.; Look, P.F.A. van, en Michie, E.A. (1978) Changes in volume, total protein and ovarian steroid concentrations of peritoneal fluid throughout the human menstrual cycle
J Endocrinol 76, 123-133

Maathuis, J.B. (1978) Cyclic changes in the concentration of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in human uterine flushings
Br J Obstet Gynaecol 85, 207-210

Mackaness, G.B. (1962) Cellular resistance to infection
J Exp Med 116, 381-406

Maher, J.F.; Hirszel, P. en Lasrich, M. (1980) Modulation of peritoneal transport rates by prostaglandins
Adv Prostaglandin Thromboxane Res 7, 695-700

Maia, H.; Barbosa, I. en Coutinho, E.M. (1978) Inhibition of ovulation in marmoset monkeys by indomethacin
Fertil Steril 29, 565-570

Manarang - Pangan, S. en Menge, A.C. (1971) Immunologic studies on human follicular fluid
Fertil Steril 22, 367-372

Mancini, R.E.; Vilar, O.; Heinrich, J.J.; Davidson, O.W. en Alvarez, B. (1963) Transference of circulating labeled serum proteins to the follicle of the rat ovary
J Histochem Cytochem 11, 80-88

Mancini, G.; Carbonara, A.O. en Heremans, J.F. (1965) Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion
Immunochemistry 2, 235-254

Marik, J. en Hulka, J. (1978) Luteinized unruptured follicle syndrome a subtle cause of infertility
Fertil Steril 29, 270-274

- Marik, J.J. (1979)** Role of pelvic endoscopy in infertility
Clin Obstet Gynecol 22, 121-144
- Mastroianni, L.; Beer, F.; Shah, U. en Clewe, T.H. (1961a)** Endocrine regulation of oviduct secretions in the rabbit
Endocrinology 68, 92-100
- Mastroianni, L.; Shah, U. en Abdul- Karim, R. (1961b)** Prolonged volumetric collection of oviduct fluid in the rhesus monkey
Fertil Steril 12, 417-424
- Matsumoto, S.; Igarashi, M. en Nagaoka, Y. (1968)** Environmental anovulatory cycles
Int J Fertil 13, 15-23
- McKee, F.W.; Wilt, W.G.; Hyatt, R.E. en Whipple, G.H. (1950)** The circulation of ascitic fluid Interchange of plasma and ascitic fluid protein as studied by means of C14-labeled lysine in dogs with constriction of the vena cava
J Exp Med 91, 115-122
- McNatty, K.P.; Sawers, R.S. en McNeilly, A.S. (1974)** A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human Graafian follicle
Nature 250, 653-655
- McNatty, K.P.; Hunter, W.M.; McNeilly, A.S. en Sawers, R.S. (1975a)** Changes in the concentration of pituitary and steroid hormones in the follicular fluid of human Graafian follicles throughout the menstrual cycle
J Endocrinol 64, 555-571
- McNatty, K.P. en Sawers, R.S. (1975)** Relationship between the endocrine environment within the Graafian follicle and the subsequent rate of progesterone secretion by human granulosa cells in vitro
J Endocrinol 66, 391-400
- McNatty, K.P.; Henderson, K.M. en Sawers, R.S. (1975b)** Effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and E_2 on the production of progesterone by human granulosa cells in tissue culture
J Endocrinol 67, 231-240
- McNatty, K.P.; Baird, D.T.; Bolton, A.; Chambers, P.; Corker, C.S. en McLean, H. (1976)** Concentration of oestrogens and androgens in human ovarian venous plasma and follicular fluid throughout the menstrual cycle
J Endocrinol 71, 77-85
- McNatty, K.P. en Baird, D.T. (1978)** Relationship between follicle stimulating hormone, androstenedione and oestradiol in human follicular fluid
J Endocrinol 76, 527-531
- McNatty, K.P.; Makris, A.; DeGrazia, C.; Osathanondh, R. en Ryan, K.J. (1979a)** The production of progesterone, androgens and estrogens by granulosa cells, thecal tissue and stromal tissue from human ovaries in vitro
J Clin Endocrinol Metab 49, 687-699
- McNatty, K.P.; Smith, D.M.; Makris, A.; Osathanondh, R. en Ryan, K.J. (1979b)** The microenvironment of the human antral follicle interrelationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells and the status of the oocyte in vivo and in vitro
J Clin Endocrinol Metab 49, 851-860

McNatty, K.P.; Makris, A.; Osathanondh, R. en Ryan, K.J. (1980a) Effects of luteinizing hormone on steroidogenesis by thecal tissue from human follicles in vitro
Steroids 36, 53-63

McNatty, K.P.; Smith, D.M.; Makris, A.; DeGrazia, C.; Tulchinsky, D.; Osathanondh, R.; Schiff, I. en Ryan, K.J. (1980b) The intraovarian sites of androgen and estrogen formation in women with normal and hyperandrogenic ovaries as judged by in vitro experiments
J Clin Endocrinol Metab 50, 755-763

McNatty, K.P.; Dobson, C.; Gibb, M.; Kieboom, L. en Thurley, D.C. (1981) Accumulation of luteinizing hormone, oestradiol and androstenedione by sheep ovarian follicles in vivo
J Endocrinol 91, 99-109

McNatty, K.P. (1982) Ovarian follicular development from the onset of luteal regression in humans and sheep
In *Follicular Maturation and Ovulation* pp 1-18 Eds R Rolland, E V van Hall, S G Hillier, K P McNatty en J Schoemaker, Excerpta Medica, Amsterdam

Mettler, L. en Schirwani, D. (1975) Macrophage migration inhibitory factor in female sterility
Am J Obstet Gynecol 121, 117-120

Midgley, A.R. en Jaffe, R.B. (1968) Regulation of human gonadotropins IV Correlation of serum concentrations of follicle stimulating and luteinizing hormones during the menstrual cycle
J Clin Endocrinol Metab 28, 1699-1703

Moghissi, K.S. (1970) Human fallopian tube fluid I Protein composition
Fertil Steril 21, 821-829

Moghissi, K.S.; Syner, F.N. en Evans, T.N. (1972) A composite picture of the menstrual cycle
Am J Obstet Gynecol 114, 405-418

Moon, Y.S.; Tsang, B.K.; Simpson, S. en Armstrong, D.T. (1978) 17 β Estradiol biosynthesis in cultured granulosa and thecal cells of human ovarian follicles stimulation by follicle-stimulating hormone
J Clin Endocrinol Metab 47, 263-267

Moon, Y.S.; Leung, P.C.S.; Ho Yuen, B. en Gomel, V. (1981) Prostaglandin F in human endometriotic tissue
Am J Obstet Gynecol 141, 344-345

Moor, R.M.; Hay, M.F. en Seamark, R.F. (1975) The sheep ovary regulation of steroidogenic, haemodynamic and structural changes in the largest follicle and adjacent tissue before ovulation
J Reprod Fertil 45, 595-604

Motta, P. en Blerkom, J. van (1975) A scanning electron microscopic study of the luteo-follicular complex II Events leading to ovulation
Am J Anat 143, 241-264

Moyer, D.L.; Rimdusit, S. en Mishell, D.R. (1970) Sperm distribution and degradation in the human female reproductive tract
Obstet Gynecol 35, 831-840

Muscato, J.J.; Haney, A.F. en Weinberg, J.B. (1982) Sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages a possible cause of infertility in endometriosis
Am J Obstet. Gynecol 144, 503-510

- Mustard, J.F.; Kinlough-Rathbone, R.L. en Packham, M.A. (1980)** Prostaglandins and platelets
Annu Rev Med 31, 89-96
- Myatt, L.; Bray, M.A.; Gordon, D. en Morley, J. (1975)** Macrophages on intrauterine contraceptive devices produce prostaglandins
Nature 257, 227-228
- Newell, S.L. en Atkinson, J.P. (1983)** Biosynthesis of C_4 by mouse peritoneal macrophages II
Comparison of C_4 synthesis by resident and elicited cell populations
J Immunol 130, 834-838
- Niswender, G.D.; Reimers, T.J.; Diekman, M.A. en Nett, T.M. (1976)** Blood flow a mediator of ovarian function
Biol Reprod 14, 64-81
- Noel, G.L.; Suh, H.K.; Stone, J.G. en Frantz, A.G. (1972)** Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress
J Clin Endocrinol Metab 35, 840-851
- Nokin, J.; Vekemans, M.; L'Hermite, M. en Robyn, C. (1972)** Circadian periodicity of serum prolactin concentration in man
Br Med J 3, 561-562
- Nolph, K.D.; Twardowski, Z.J.; Popovich, R.P. en Rubin, J. (1979)** Equilibration of peritoneal dialysis solutions during long-dwell exchanges
J Lab Clin Med 93, 246-256
- Novak, J. (1922)** Über Ursache und Bedeutung des physiologischen Ascites beim Weibe
Zentralbl Gynaekol 21, 854-858
- Noyes, R.W. en Haman, J.O. (1953)** Accuracy of endometrial dating
Fertil Steril 4, 504-517
- Ogra, S.S.; Kirton, K.T.; Tomasi, T.B. en Lippes, J. (1974)** Prostaglandins in the human fallopian tube
Fertil Steril 25, 250-255
- O'Herlihy, C.; Crespigny, L.C. de; Lopata, A.; Johnston, I.; Hault, I. en Robinson, H. (1980)** Preovulatory follicular size a comparison of ultrasound and laparoscopic measurements
Fertil Steril 34, 24-26
- Okuda, Y.; Okamura, H.; Kanzaki, H.; Fujii, S.; Takenaka, A. en Wallach, E.E. (1983)** An ultrastructural study of ovarian perifollicular capillaries in the indomethacin-treated rabbit
Fertil Steril 39, 85-92
- Orczyk, G.P. en Behrman, H.R. (1971)** Ovulation blockade by aspirin or indomethacin - in vivo evidence for a role of prostaglandin in gonadotrophin secretion
Prostaglandins 1, 3-20
- Patwardhan, V.V. en Lanthier, A. (1977)** Effect of prostaglandins on the in vitro biosynthesis of estrone, estradiol and progesterone by rabbit ovarian follicles
J Steroid Biochem 8, 777-780
- Pauerstein, C.J.; Eddy, C.A.; Croxatto, H.D.; Hess, R.; Siler-Khodr, T.M. en Croxatto, H.B. (1978)** Temporal relationships of estrogen, progesterone, and luteinizing hormone levels to ovulation in women and infrahuman primates
Am J Obstet Gynecol 130, 876-886

- Peckham, B. en Kiekhof, W. (1959)** The movement of tritium-labeled water in the human ovarian follicle
Am J Obstet Gynecol 78, 1012-1019
- Peters, H. en McNatty, K.P. (1980a)** Morphology of the ovary
In The Ovary pp 12-35
Eds H Peters en K P McNatty, Granada Publishing, London, Toronto, Sidney, New York
- Peters, H. en McNatty, K.P. (1980b)** Follicular fluid
In The Ovary pp 36-43 Eds H Peters en K P McNatty, Granada Publishing, London, Toronto, Sidney, New York
- Peters, H. en McNatty, K.P. (1980c)** Ovarian hormones
In The Ovary pp 44-58 Eds H Peters en K P McNatty, Granada Publishing, London, Toronto, Sidney, New York
- Peters, H. en McNatty, K.P. (1980d)** Control of follicular growth
In The Ovary pp 60-74 Eds H Peters en K P McNatty, Granada Publishing, London, Toronto, Sidney, New York
- Peters, H. en McNatty, K.P. (1980e)** Ovulation
In The Ovary pp 75-82 Eds H Peters en K P McNatty, Granada Publishing, London, Toronto, Sidney, New York
- Plunkett, E.R.; Moon, Y.S.; Zamecnik, J. en Armstrong, D.T. (1975)** Preliminary evidence of a role for prostaglandin F in human follicular function
Am J Obstet Gynecol 123, 391-397
- Portuondo, J.A.; Agustin, A.; Herran, C. en Echanojauregui, A.D. (1981)** The corpus luteum in infertile patients found during laparoscopy
Fertil Steril 36, 37-40
- Portuondo, J.A.; Pena, J.; Otaola, C. en Echanojauregui, A.D. (1983)** Absence of ovulation stigma in the conception cycle
Int J Fertil 28, 52-54
- Poyser, N.L. (1981)** Prostaglandins
In Prostaglandins in Reproduction pp 1-7 Eds Y S Bakhle, Research Studies Press Chichester-New York Brisbane, Toronto
- Prentice, T.C.; Siri, W. en Joiner, E.E. (1952)** Quantitative studies of ascitic fluid circulation with tritium-labeled water
Am J Med 13, 668-673
- Preston, F.S.; Bateman, S.C.; Short, R.V. en Wilkinson, R.T. (1973)** Effects of flying and of time changes on menstrual cycle length and on performance in airline stewardesses
Aerospace Medicine 44, 438 443
- Rice-Wray, E.; Correu, S.; Gorodovski, J.; Esquivel, J. en Goldzieher, J.W. (1967)** Return of ovulation after discontinuance of oral contraceptives
Fertil Steril 18, 212-218
- Richterich, R. (1971a)** Gesamt-Protein Biuret-Methode
In Klinische Chemie pp 305-309 Eds S Karger, Basel, Munchen, Paris, London, New York, Sidney

- Richterich, R. (1971b)** Hamoglobin als Hamoglobin - Cyanid
In *Klinische Chemie* pp 380-382 Eds S Karger, Basel, Munchen, Paris, London, New York, Sidney
- Rock, J.A.; Dubin, N.H.; Ghodgaonkar, R.B.; Bergquist, C.A.; Erozan, Y.S. en Kimball, A.W. (1982)** Cul-de-sac fluid in women with endometriosis fluid volume and prostanoid concentration during the proliferative phase of the cycle-days 8 to 12
Fertil Steril 37, 747-750
- Rodbard, D. (1971)** Statistical quality control and routine data processing for radioimmunoassay and immunoradiometric assays
Clin Chem 20, 1255-1270
- Rolland, R.; Hammond, J.M.; Schellekens, L.A.; Lequin, R.M. en Jong, F.H. de (1975)** Prolactin and ovarian function
In *The Endocrine Function of the Human Ovary* pp 305-321 Eds V H T James, M Serio, G Grusti, Academic Press, New York
- Rolland, R.; Doesburg, W.; Thomas, C. (1980)** Cyclusanalyse bij normaal ovulatoire vrouwen
Rapport M S A 79 025
- Rosado, A.; Hicks, J.J.; Reyes, A. en Blanco, I. (1974)** Capacitation in vitro of rabbit spermatozoa with cyclic adenosine monophosphate and human follicular fluid
Fertil Steril 25, 821-824
- Ross, G.T.; Cargille, C.M.; Lipsett, M.B.; Rayford, P.L.; Marshall, J.R.; Strott, C.A. en Rodbard, D. (1970)** Pituitary and gonadal hormones in women during spontaneous and induced ovulatory cycles.
Recent Prog Horm Res 26, 1-62
- Ross, G.T. en Schreiber, J.R. (1978)** The ovary
In *Reproductive Endocrinology* pp 63-79 Eds S S C Yen en R B Jaffe, W B Saunders Company, Philadelphia
- Roumen, F.J.M.E. (1980)** De fertiliteitsfunctie van de cervix uteri
Academisch proefschrift, Nijmegen
- Rowell, T.E. (1970)** Baboon menstrual cycles affected by social environment
J Reprod Fertil 21, 133-141
- Ruco, L.P. en Meltzer, M.S. (1978)** Macrophage activation for tumor cytotoxicity increased lymphokine responsiveness of peritoneal macrophages during acute inflammation
J Immunol 120, 1054-1062
- Sakal, C.M. en Channing, C.P. (1979)** Evidence for alterations in luteinizing hormone secreted in rhesus monkeys with normal and inadequate luteal phase using radioreceptor and radioimmunoassay
Endocrinology 104, 1217-1225
- Samuelsson, B.; Granstrom, E.; Green, K.; Hamberg, M. en Hammarstrom, S. (1975)** Prostaglandins
Annu Rev Biochem 44, 669-695
- Sassin, J.F.; Frantz, A.G.; Kapen, S. en Weitzman, E.D. (1973)** The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep
J Clin Endocrinol Metab 37, 436-440
- Scanes, C.G.; Mozelic, H.; Kavanagh, E.; Merrill, G. en Rabii, J. (1982)** Distribution of blood flow in the ovary of domestic fowl (*Gallus domesticus*) and changes after prostaglandin F_{2α} treatment
J Reprod Fertil 64, 227-231

Schenker, J.G. en Polishuk, W.Z. (1976) The role of prostaglandins in ovarian hyperstimulation syndrome
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 6, 47-52

Schenker, J.G. en Weinstein, D. (1978) Ovarian hyperstimulation syndrome a current survey
Fertil Steril 30, 255-268

Seibel, M.M.; Shine, W.; Smith, D.M. en Taymor, M.L. (1982) Biological rhythm of the luteinizing hormone surge in women
Fertil Steril 37, 709-711

Seppala, M.; Hirvonen, E. en Ranta, R. (1976) Hyperprolactinaemia and luteal insufficiency
Lancet 1, 229-231

Shalgi, R.; Kraicer, P.; Rimon, A.; Pinto, M. en Soferman, N. (1973) Proteins of human follicular fluid the blood-follicle barrier
Fertil Steril 24, 429-434

Shams, A.; Rizk, M.A.; Topozada, H.K.; Khawessah, M.M.; Abul-Enin, M.; Said, S.; Habib, Y.A. en Kira, L.H. (1977) Human tubal fluid collection via vagina and its quantitative variations during the menstrual cycle
J Reprod Med 18, 61-65

Shear, L.; Swartz, C.; Shinabarger, J.A. en Barry, K.G. (1965) Kinetics of peritoneal fluid absorption in adult man
N Engl J Med 272, 123-127

Sherman, B.M. en Korenman, S.G. (1974) Measurement of serum LH, FSH, estradiol and progesterone in disorders of the human menstrual cycle the inadequate luteal phase
J Clin Endocrinol Metab 39, 145-149

Shutt, D.A.; Clarke, A.H.; Fraser, I.S.; Goh, P.; McMahon, G.R.; Saunders, D.M. en Shearman, R.P. (1976) Changes in concentration of prostaglandin F and steroids in human corpora lutea in relation to growth of the corpus luteum and luteolysis
J Endocrinol 71 453-454

Sotrel, G.; Helvacioglu, A.; Dowers, S.; Scommegna, A. en Auletta, F.J. (1981) Mechanism of luteolysis Effect of estradiol and prostaglandin $F_{2\alpha}$ on corpus luteum luteinizing hormone/ human chorionic gonadotropin receptors and cyclic nucleotides in the rhesus monkey
Am J Obstet Gynecol 139, 134-140

Soules, M.R.; Sutton, G.P.; Hammond, C.B. en Haney, A.F. (1980) Endocrine changes at operation under general anesthesia reproductive hormone fluctuations in young women
Fertil Steril 33, 364-371

Sowers, J.R.; Raj, R.P.; Hershman, J.M.; Carlson, H.E. en McCallum, R.W. (1977) The effect of stressful diagnostic studies and surgery on anterior pituitary hormone release in man
Acta Endocrinol (Copenh) 86, 25-32

Spilman, C.H. (1974) Oviduct motility in the rhesus monkey spontaneous activity and response to prostaglandins
Fertil Steril 25, 935-939

Stahler, E.; Spätling, L.; Daume, E. en Buchholz, R. (1977) Untersuchungen über das Verhalten des intrafollikulären Druckes in Abhängigkeit vom Druck im ovariellen Gefäßsystem und Gewebe Durchgeführt an in vitro perfundierten menschlichen Ovarien
Arch Gynecol 223, 41-53

Stambaugh, R.; Seitz, H.M. en Mastroianni, L. (1974) Acrosomal proteinase inhibitors in rhesus monkey (*macaca mulatta*) oviduct fluid
Fertil Steril 25, 352-357

Sterin-Speziale, N.; Gimeno, M.F.; Zapata, C.; Bagnati, P.E. en Gimeno, A.L. (1978) The effect of neurotransmitters, bradykinin, prostaglandins, and follicular fluid on spontaneous contractile characteristics of human fimbriae and tubo ovarian ligaments isolated during different stages of the sexual cycle
Int J Fertil 23, 1-11

St. Michel, P. en Dizerega, G.S. (1983) Hyperprolactinaemia and luteal phase dysfunction infertility
Obstet Gynecol Surv 38, 248-254

Stouffer, R.L. en Hodgen, G.D. (1980) Induction of luteal phase defects in rhesus monkeys by follicular fluid administration at the onset of the menstrual cycle
J Clin Endocrinol Metab 51, 669-671

Strickland, S. en Beers, W.H. (1976) Studies on the role of plasminogen activator in ovulation. In vitro responses of granulosa cells to gonadotropins, cyclic nucleotides and prostaglandins
J Biol Chem 251, 5694-5702

Sun, F.F.; Chapman, J.P. en McGuire, J.C. (1977) Metabolism of prostaglandin endoperoxide in animal tissues
Prostaglandins 14, 1055-1074

Swanston, I.A.; McNatty, K.P. en Baird, D.T. (1977) Concentration of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and steroids in the human corpus luteum
J Endocrinol 73, 115-122

Takeda, T.; Tsutsumi, Y.; Hara, S. en Ida, M. (1978) Effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on egg transport and in vivo egg recovery from the vaginas of rabbits
Fertil Steril 30, 79-85

Templeton, A.A. en Mortimer, D. (1980) Laparoscopic sperm recovery in infertile women
Br J Obstet Gynaecol 87, 1128-1131

Testart, J.; Frydman, R.; Feinstein, M.C.; Thebault, A.; Roger, M. en Scholler, R. (1981) Interpretation of plasma luteinizing hormone assay for the collection of mature oocytes from women: definition of a luteinizing hormone surge-initiating rise
Fertil Steril 36, 50-54

Testart, J.; Castanier, M.; Feinstein, M.C. en Frydman, R. (1982) Pituitary and steroid hormones in the preovulatory human follicle during spontaneous or stimulated cycles
In: *Follicular Maturation and Ovulation* pp 193-201 Eds R Rolland F V v Hall, S G Hillier, K P McNatty en J Schoemaker Excerpta Medica, Amsterdam

Thomas, C.M.G. (1978) Steroid hormones, prostaglandins and ovum transport
Academisch proefschrift, Nijmegen

Thomas, C.M.G.; Berg, R.J. van den; Koning Gans, H.J. de en Lequin, R.M. (1978a) Radioimmunoassays for prostaglandins. I. Technical validation of prostaglandin $F_{2\alpha}$ measurements in human plasma using Sephadex G_{25} gel filtration
Prostaglandins 15, 839-847

- Thomas, C.M.G.; Berg, R.J. van den; Koning Gans, H.J. de en Lequin, R.M. (1978b)** Radioimmunoassays for prostaglandins II Measurements of prostaglandin E₂ and the 13,14-dihydro-15-keto metabolites of the E and F series Description of a reliable technique with a universal applicability
Prostaglandins 15, 849-855
- Thomas, C.M.G.; Bastiaans, L.A. en Rolland, R. (1982)** Concentrations of unconjugated oestradiol and progesterone in blood plasma and prostaglandins F_{2α} and E₂ in oviducts of hamsters during the oestrous cycle and in early pregnancy
J Reprod Fertil 66, 469-474
- Thornycroft, I.H.; Mishell, D.R.; Stone, S.C.; Kharma, K.M. en Nakamura, R.M. (1971)** The relation of serum 17-hydroxyprogesterone and estradiol-17β levels during the human menstrual cycle
Am J Obstet Gynecol 111, 947-951
- Thornycroft, I.H.; Sribyatta, B.; Tom, W.K.; Nakamura, R.M. en Mishell, D.R. (1974)** Measurement of serum LH, FSH, progesterone, 17-hydroxy-progesterone and estradiol-17β levels at 4-hour intervals during the periovulatory phase of the menstrual cycle
J Clin Endocrinol Metab 39, 754-758
- Tigranian, R.A.; Orloff, L.L.; Kalita, N.F.; Davydova, N.A. en Pavlova, E.A. (1980)** Changes of blood levels of several hormones, catecholamines, prostaglandins, electrolytes and cAMP in man during emotional stress
Endocrinol Exp (Bratisl) 14, 101-112
- Treloar, A.E.; Boynton, R.E.; Behn, B.G. en Brown, B.W. (1967)** Variation of the human menstrual cycle through reproductive life
Int J Fertil 12, 77-126
- Tsang, B.K.; Ainsworth, L.; Downey, B.R. en Armstrong, D.T. (1979)** Pre-ovulatory changes in cyclic AMP and prostaglandin concentrations in follicular fluid of gilts
Prostaglandins 17, 141-148
- Tsang, B.K.; Armstrong, D.T. en Whitfield, J.F. (1980)** Steroid biosynthesis by isolated human ovarian follicular cells in vitro
J Clin Endocrinol Metab 51, 1407-1411
- Tyson, J.E.; Khojandi, M.; Huth, J.; Smith, B. en Thomas, P. (1975)** Inhibition of cyclic gonadotropin secretion by endogenous human prolactin
Am J Obstet Gynecol 121, 375-379
- Vanrelli, J.A.; Balasch, J.; Fuster, J.S. en Fuster, R. (1982)** Ovulation stigma in fertile women
Fertil Steril 37, 712-713
- Vastik-Fernandez, J.; Gimeno, M.F.; Lima, F. en Gimeno, A.L. (1975)** Spontaneous motility and distribution of prostaglandins in different segments of human Fallopian tubes
Am J Obstet Gynecol 122, 663-668
- Velazquez, A.; Reyes, A.; Chargoy, J. en Rosado, A. (1977)** Amino acid and protein concentrations of human follicular fluid
Fertil Steril 28, 96-100
- Vekemans, M.; Delvoe, P.; l'Hermite, M. en Robyn, C. (1977)** Serum prolactin levels during the menstrual cycle
J Clin Endocrinol Metab 44, 989-993

- Veldhuis, J.D.; (1981)** Interactions among endocrine control systems in the regulation of ovarian function
Clin Biochem 14, 252-257
- Veldhuis, J.D.; Klase, P. en Demers, L.M. (1982)** Luteinizing hormone stimulates the production of prostacyclin by isolated ovarian cell in vitro
Prostaglandins 23, 319-327
- Verger, C.; Luger, A.; Moore, H.L. en Nolph, K.D. (1983)** Acute changes in peritoneal morphology and transport properties with infectious peritonitis and mechanical injury
Kidney Int 23, 823-831
- Vigerski, R.A. en Loriaux, D.L. (1976)** An androgen binding protein in the cyst fluid of patients with polycystic ovary syndrome
J Clin Endocrinol Metab 43, 817-823
- Vijayakumar, R. en Walters, W.A.W. (1983)** Human luteal tissue prostaglandins, 17 β -estradiol and, progesterone in relation to the growth and senescence of the corpus luteum
Fertil Steril 39, 298-303
- Wang, C. (1983)** Luteinizing hormone releasing hormone stimulates plasminogen activator production by rat granulosa cells
Endocrinology 112, 1030-1032
- Weinberg, J.B.; Chapman, H.A. en Hibbs, J.B. (1978)** Characterization of the effects of endotoxin on macrophage tumor cell killing
J Immunol 121, 72-80
- Wentz, A.C. en Jones, G.S. (1973)** Transient luteolytic effect of prostaglandin F_{2 α} in the human
Obstet Gynecol 42, 172-181
- Werner, M.; Tolls, R.E.; Hultin, J.V. en Mellecker, J. (1970)** Influence of sex and age on the normal range of eleven serum constituents
Z Klin Chem Klin Biochem 8, 105-115
- Wetzels, L.C.G. en Hoogland, H.J. (1982)** Relation between ultrasonographic evidence of ovulation and hormonal parameters luteinizing hormone surge and initial progesterone rise
Fertil Steril 37, 336-341
- Wetzels, L.C.G. (1983)** Ultrasonographical aspects of follicle growth
Academisch proefschrift, Maastricht
- Willoughby, D.A. (1968)** Effects of prostaglandins PGF_{2 α} and PGE₁ on vascular permeability
J Pathol 96, 381-387
- World Health Organization Task Force Investigators (1980)** Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 β , luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone I Probit analysis
Am J Obstet Gynecol 138, 383-390
- Wramsby, H.; Kullander, S.; Liedholm, P.; Rannevik, G.; Sundstrom, P. en Thorell, J. (1981)** The success rate of in vitro fertilization of human oocytes in relation to the concentrations of different hormones in follicular fluid and peripheral plasma
Fertil Steril 36, 448-454
- Wu, C.H.; Mastroianni, L. en Mikhail, G. (1977)** Steroid hormones in monkey oviductal fluid
Fertil Steril 28, 1250-1256

- Wu, C.H. en Cowchock, F.S. (1983)** Daily blood hormone levels related to the luteinizing hormone surge in anovulatory cycles
Fertil Steril 39, 39-43
- Yen, S.S.C. (1978a)** Physiology of human prolactin
In Reproductive Endocrinology pp 152-170 Eds S S C Yen en R B Jaffe, W B Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto
- Yen, S.S.C. (1978b)** Chronic Anovulation
In Reproductive Endocrinology pp 341-372 Eds S S C Yen en R B Jaffe, W B Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto
- Yussman, M.A. en Taymor, M.L. (1970)** Serum levels of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone and of plasma progesterone related to ovulation by corpus luteum biopsy
J Clin Endocrinol 30, 396-399
- Zachariae, F. (1958)** Studies on the mechanism of ovulation permeability of the blood-liquor barrier
Acta Endocrinol (Copenh) 27, 339-342
- Zachariae, F. en Jensen, C.E. (1958)** Studies on the mechanism of ovulation histochemical and physico-chemical investigations on genuine follicular fluids
Acta Endocrinol (Copenh) 27, 343-355
- Zelevnik, A.J. (1982)** Factors governing the selection of the preovulatory follicle in the rhesus monkey
In Follicular Maturation and Ovulation pp 37-50 Eds R Rolland, E V van Hall, S G Hillier, K P McNatty en J Schoemaker Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton
- Zor, U.; Strulovici, B.; Nimrod, A. en Lidner, H.R. (1977)** Stimulation by cyclic nucleotides of prostaglandin E production in isolated Graafian follicles
Prostaglandins 14, 947-959
- Zorn, J.R.; Roger, M.; Savale, M. en Grenier, J. (1982)** Steroid hormone levels in peritoneal fluid during the periovulatory period
Fertil Steril 38, 162-165
- Zwett, W.R. van (1964)** Convex transformations A new approach to skewness and kurtosis
Statistica Neerlandica 18, 433-441

Appendices

Appendix bij fig. 4.2.1

Verdeling van de FSH-concentratie (IU/l) in het serum van de onderzochte groep (n=100) in het verloop van de menstruele cyclus

dag	n	<i>waargenomen gegevens</i>					<i>schattingen binnen het wortelnormale model</i>		
		\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum	P ₅	P ₅₀	P ₉₅
-7	3	3,4	2,2	1,4	3,1	5,8	0,6	3,2	7,8
-6	5	3,8	1,3	2,5	3,6	5,6	2,0	3,7	6,0
-5	5	5,5	5,0	1,1	3,9	13,7	0,2	4,7	14,8
-4	6	3,6	4,9	0,3	2,1	13,3	0,0	2,6	11,8
-3	11	2,4	1,7	0,5	2,3	5,7	0,3	2,1	5,6
-2	20	3,6	2,4	0,2	3,4	9,0	0,5	3,2	8,3
-1	19	5,6	5,3	0,5	4,5	24,4	0,4	4,8	14,0
0	32	10,5	4,6	2,5	10,3	20,3	3,6	9,9	19,4
1	28	5,5	2,7	0,7	5,6	10,9	1,6	5,2	10,8
2	6	7,5	3,0	3,4	7,3	11,5	3,1	7,3	13,1
3	14	5,0	2,3	1,7	4,6	10,2	1,9	4,8	9,0
4	21	4,2	3,0	1,0	3,4	12,8	0,7	3,8	9,3
5	13	4,3	3,8	0,6	2,8	10,4	0,1	3,5	11,6
6	6	2,4	1,7	0,6	2,1	4,4	0,2	2,1	5,8
7	5	2,3	1,7	0,4	2,7	4,2	0,1	1,9	6,1
8	4	2,0	0,6	1,3	2,0	2,5	1,1	1,9	3,0
9	2	0,9	0,2	0,7	0,8	1,0	0,5	0,8	1,2

Appendix bij fig. 4.2.1

Verdeling van de LH-concentratie (IU/l) in het serum van de onderzochte groep (n=100) in het verloop van de menstruele cyclus

dag	n	<i>waargenomen gegevens</i>					<i>schattingen binnen het wortelnormale model</i>		
		\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum	P ₅	P ₅₀	P ₉₅
-7	2	3,4	4,1	0,5	3,4	6,3	0,0	2,6	13,7
-6	5	7,2	3,6	2,9	7,0	12,9	2,3	6,9	13,9
-5	5	6,0	1,8	3,8	6,3	8,1	3,3	5,9	9,4
-4	5	6,2	2,5	3,4	5,4	9,9	2,7	6,0	10,5
-3	11	7,8	4,1	1,0	6,9	16,1	2,0	7,2	15,8
-2	20	11,5	6,3	2,4	9,9	27,1	3,2	10,7	22,8
-1	19	24,1	19,6	5,8	16,6	81,3	2,5	20,9	57,3

0	32	48,5	22,4	2,8	50,5	104,4	13,9	45,3	94,6
1	28	20,1	13,2	5,1	14,3	56,4	4,0	18,3	43,1
2	6	14,9	8,4	4,5	12,9	27,7	3,6	13,9	30,9
3	14	12,4	5,4	5,0	10,4	24,3	4,9	11,8	21,9
4	21	8,2	4,9	1,0	7,7	16,9	1,5	7,4	17,7
5	13	6,9	5,5	1,4	5,6	21,9	0,8	6,1	16,2
6	6	6,3	2,8	3,4	5,2	9,8	2,4	6,0	11,2
7	5	4,7	2,6	1,8	4,5	7,9	1,2	4,4	9,6
8	4	2,2	2,1	1,0	1,3	5,4	0,1	1,9	5,9
9	2	1,3	0,4	1,0	1,3	1,5	0,7	1,2	1,9

Appendix bij fig. 4.2.1

Verdeling van de prolactineconcentratie (PRL) (IU/l) in het serum van de onderzochte groep (n=100) in het verloop van de menstruele cyclus

dag	n	<i>waargenomen gegevens</i>					<i>schattingen binnen het wortelnormale model</i>		
		\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum	P ₅	P ₅₀	P ₉₅
-7	3	0,16	0,06	0,12	0,13	0,23	0,08	0,16	0,27
-6	5	0,23	0,10	0,12	0,21	0,39	0,09	0,22	0,41
-5	5	0,14	0,03	0,11	0,13	0,17	0,10	0,14	0,18
-4	6	0,23	0,11	0,13	0,20	0,41	0,08	0,22	0,43
-3	11	0,21	0,12	0,03	0,20	0,47	0,05	0,20	0,44
-2	19	0,26	0,15	0,08	0,21	0,56	0,07	0,24	0,52
-1	19	0,35	0,16	0,16	0,31	0,84	0,14	0,33	0,61
0	31	0,30	0,15	0,09	0,28	0,79	0,10	0,29	0,56
1	27	0,27	0,16	0,06	0,21	0,78	0,06	0,25	0,55
2	5	0,15	0,08	0,09	0,13	0,28	0,05	0,14	0,28
3	14	0,16	0,09	0,05	0,12	0,38	0,04	0,15	0,33
4	21	0,24	0,11	0,08	0,22	0,49	0,09	0,23	0,43
5	12	0,34	0,11	0,17	0,35	0,49	0,18	0,33	0,54
6	6	0,20	0,09	0,12	0,16	0,33	0,08	0,20	0,37
7	5	0,18	0,05	0,13	0,17	0,24	0,10	0,18	0,27
8	4	0,21	0,05	0,16	0,21	0,26	0,14	0,21	0,30
9	2	0,28	0,06	0,23	0,27	0,32	0,18	0,27	0,39

Appendix bij fig 4 2 2

Verdeling van de 17 β -oestradiolconcentratie (E-2) (nmol/l) in het serum van de onderzochte groep (n=100) in het verloop van de menstruele cyclus

dag	n	\bar{x}	SD	waargenomen gegevens			schattingen binnen het wortelnormale model		
				minimum	mediaan	maximum	P ₅	P ₅₀	P ₉₅
-7	3	0,48	0,12	0,37	0,48	0,60	0,31	0,48	0,69
-6	5	0,55	0,11	0,39	0,58	0,69	0,38	0,55	0,75
-5	5	0,56	0,23	0,35	0,45	0,87	0,24	0,55	0,97
-4	6	0,63	0,34	0,35	0,47	1,23	0,19	0,59	1,21
-3	11	0,81	0,34	0,31	0,94	1,20	0,30	0,78	1,46
-2	20	0,85	0,31	0,40	0,76	1,46	0,41	0,82	0,38
-1	19	1,07	0,34	0,66	1,01	1,88	0,59	1,05	1,64
0	32	0,95	0,38	0,29	0,86	2,05	0,40	0,91	1,62
1	28	0,48	0,21	0,15	0,44	1,00	0,18	0,46	0,87
2	6	0,33	0,08	0,22	0,35	0,43	0,21	0,33	0,48
3	14	0,53	0,19	0,30	0,50	0,98	0,25	0,51	0,86
4	21	0,56	0,22	0,16	0,57	1,08	0,24	0,54	0,97
5	13	0,53	0,17	0,26	0,59	0,73	0,26	0,52	0,86
6	6	0,46	0,22	0,26	0,38	0,81	0,16	0,43	0,85
7	5	0,45	0,23	0,21	0,43	0,73	0,13	0,43	0,90
8	4	0,50	0,13	0,40	0,46	0,67	0,31	0,49	0,72
9	2	0,30	0,17	0,18	0,30	0,42	0,08	0,29	0,63

Appendix bij fig 4 2 2

Verdeling van de progesteronconcentratie (P) (nmol/l) in het serum van de onderzochte groep (n=100) in het verloop van de menstruele cyclus

dag	n	\bar{x}	SD	waargenomen gegevens			schattingen binnen het lognormale model		
				minimum	mediaan	maximum	P ₅	P ₅₀	P ₉₅
-7	3	3,5	1,2	2,5	3,2	4,8	2,0	3,4	5,8
-6	5	2,2	0,6	1,6	2,1	3,0	1,4	2,1	3,3
-5	5	2,8	1,2	1,1	3,2	3,9	1,1	2,5	6,1
-4	6	3,8	1,4	1,6	3,9	5,2	1,7	3,6	7,4
-3	11	3,4	0,8	1,5	3,4	4,7	2,0	3,3	5,4
-2	20	3,2	1,3	1,6	2,9	6,4	1,6	3,0	5,7
-1	19	3,3	1,7	0,8	3,3	8,1	1,1	2,9	7,5
0	32	6,7	2,6	3,6	6,2	7,5	3,8	6,3	10,7
1	28	8,8	4,2	3,3	8,0	24,7	4,0	8,0	16,0

2	6	10,7	8,0	0,6	10,8	22,8	0,8	6,8	58,7
3	14	32,7	15,8	12,1	28,0	66,7	13,6	29,5	64,0
4	21	36,6	17,6	12,1	33,3	76,5	14,7	32,8	73,2
5	13	43,6	19,9	23,5	43,7	88,6	19,9	40,0	80,3
6	6	55,0	23,0	40,4	46,9	101,3	29,9	52,0	90,7
7	5	70,4	29,8	42,4	60,1	117,0	34,1	65,9	127,1
8	4	75,8	34,5	45,3	66,4	125,0	35,1	70,6	142,0
9	2	17,3	2,8	15,3	17,3	19,3	13,1	17,2	22,5

Appendix 5.3

Het verloop van het peritoneumvloeistofvolume (ml) gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
volume (ml)						
CD -6/-5/-4	8	5,6	3,8	1,0	4,0	11,0
-3/-2	11	7,8	3,8	1,0	7,0	16,0
-1/0	19	9,1	8,4	0,0	7,0	32,0
+1/+2	27	16,4	12,2	3,0	13,5	54,0
+3/+4	14	17,1	11,1	2,0	14,5	33,0
+5/+6	13	21,1	15,6	1,0	20,0	62,0
+7/+8/+9	7	15,0	3,7	11,0	14,0	20,0

Appendix 5.4

Het verloop van de E_2 (nmol/l) en P-concentratie (nmol/l) in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
E_2 (nmol/l)						
CD -6/-5/-4	6	0,29	0,15	0,13	0,29	0,50
-3/-2	11	0,56	0,19	0,25	0,61	0,79
-1/0	15	0,94	0,76	0,16	0,71	2,70
+1/+2	28	2,61	2,96	0,12	1,68	9,99
+3/+4	13	0,94	0,67	0,20	0,90	2,79
+5/+6	13	1,42	1,40	0,11	0,79	4,48
+7/+8/+9	7	0,50	0,28	0,13	0,66	0,82
P (nmol/l)						
CD -6/-5/-4	6	6,5	12,7	0,6	1,3	32,4
-3/-2	11	2,9	2,2	0,9	2,1	7,7
-1/0	14	35,2	120,8	0,7	2,6	455,0
+1/+2	28	454,8	682,0	3,0	243,0	2882,0
+3/+4	13	179,0	105,5	46,6	155,0	394,0
+5/+6	13	104,4	59,2	30,3	98,0	200,0
+7/+8/+9	7	101,4	70,9	15,2	103,4	218,0

Appendix 5.5

Het verloop van de FSH- (IU/l), LH- (IU/l) en PRL-concentratie (IU/l) in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
FSH (IU/l)						
CD -6/-5/-4	5	13,6	12,3	1,5	12,9	31,4
-3/-2	10	4,7	3,0	1,0	4,8	11,3
-1/0	13	12,6	9,8	4,0	7,7	31,4
+1/+2	27	9,4	5,8	1,4	8,8	24,3
+3/+4	13	4,8	3,2	1,7	3,3	11,0
+5/+6	12	4,1	3,6	0,6	3,0	10,3
+7/+8/+9	7	3,5	1,9	0,9	3,4	6,2
LH (IU/l)						
CD -6/-5/-4	5	22,9	21,8	3,4	13,8	47,6
-3/-2	10	10,4	7,8	<2,0	7,8	28,0
-1/0	13	22,9	17,4	<2,0	16,8	49,1
+1/+2	27	29,4	42,4	<2,0	16,1	218,0
+3/+4	13	6,7	5,9	<2,0	5,0	23,9
+5/+6	12	3,3	1,6	<2,0	3,4	5,4
+7/+8/+9	7	2,9	2,5	<2,0	1,5	7,0
PRL (IU/l)						
CD -6/-5/-4	4	0,17	0,06	0,10	0,18	0,23
-3/-2	10	0,23	0,20	0,08	0,21	0,76
-1/0	11	0,28	0,14	0,13	0,23	0,54
+1/+2	25	0,23	0,12	<0,04	0,21	0,57
+3/+4	13	0,23	0,10	0,09	0,21	0,41
+5/+6	12	0,26	0,11	0,14	0,22	0,55
+7/+8/+9	7	0,24	0,06	0,15	0,25	0,31

Appendix 5.6

Het verloop van de PGF_{2α} (nmol/l), PGE₂ - (nmol/l), TxB₂ - (nmol/l) en 6-keto-PGF_{1α}-concentratie (nmol/l) in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
PGF_{2α} (nmol/l)						
CD -6/-5/-4	6	1,51	1,14	0,54	1,20	3,70
-3/-2	10	1,75	1,81	0,46	1,30	6,70
-1/0	18	1,83	1,24	0,59	1,40	5,40
+1/+2	27	2,58	4,67	0,48	1,40	25,00

+3/+4	13	2,63	3,00	0,61	1,60	9,20
+5/+6	11	0,97	0,62	0,39	0,77	2,60
+7/+8/+9	7	0,71	0,15	0,52	0,65	0,87
PGE₂ (nmol/l)						
CD -6/-5/-4	6	0,28	0,46	0,04	0,09	1,20
-3/-2	9	0,30	0,53	0,04	0,16	1,70
-1/0	17	0,23	0,19	0,06	0,14	0,75
+1/+2	27	0,49	1,31	0,02	0,18	6,90
+3/+4	3	0,42	0,74	0,06	0,17	2,80
+5/+6	11	0,09	0,07	0,02	0,07	0,27
+7/+8/+9	7	0,05	0,02	0,03	0,04	0,07
TxB₂ (nmol/l)						
CD -6/-5/-4	6	1,47	1,37	0,35	0,72	3,60
-3/-2	10	1,05	0,47	0,64	0,84	2,00
-1/0	18	2,27	2,44	0,40	1,80	11,00
+1/+2	27	1,33	1,41	0,25	0,85	5,90
+3/+4	13	2,13	2,63	0,65	1,20	10,00
+5/+6	11	1,44	1,52	0,28	1,10	4,40
+7/+8/+9	7	0,59	0,13	0,46	0,59	0,82
6- keto-PGF-_{1α} (nmol/l)						
CD -6/-5/-4	4	8,78	9,92	1,40	5,35	23,00
-3/-2	9	14,90	24,24	2,50	4,30	78,00
-1/0	16	10,31	12,03	0,78	5,35	50,00
+1/+2	27	11,18	30,28	1,10	3,80	160,00
+3/+4	11	10,65	8,94	2,50	6,50	28,00
+5/+6	11	5,34	8,49	0,81	2,00	30,00
+7/+8/+9	7	3,33	2,04	1,70	3,00	7,50

Appendix 5.7.1

Het verloop van de totale eiwitconcentratie (g/l) in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
totaal eiwit (g/l)						
CD -6/-5/-4	4	33,6	7,4	23,0	35,8	40,0
-3/-2	10	35,6	3,3	31,5	36,3	42,5
-1/0	14	36,1	6,2	21,5	37,0	44,0
+1/+2	28	38,0	6,2	21,0	39,0	50,0
+3/+4	12	41,5	5,5	30,5	42,5	49,0
+5/+6	12	44,9	5,8	37,5	42,8	54,5
+7/+8/+9	7	44,1	3,0	40,0	43,0	49,0

Appendix 5.7.2

Het verloop van de eiwitconcentraties (g/l) in de peritoneumvloeistof na electroforetische scheiding gedurende de onderzochte periode van de cyclus

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
albumine (g/l)						
CD -6/-5/-4	4	21,6	4,7	17,0	20,7	27,9
-3/-2	10	24,8	2,5	21,5	24,3	30,0
-1/0	14	24,9	4,3	13,7	25,1	30,9
+1/+2	26	25,7	4,7	13,8	26,7	34,4
+3/+4	12	28,6	3,4	21,8	29,8	32,3
+5/+6	12	30,8	2,9	27,0	30,0	36,8
+7/+8/+9	7	30,2	3,8	23,3	30,2	36,0
α_1-globulines (g/l)						
CD -6/-5/-4	4	1,8	0,7	1,0	1,7	2,6
-3/-2	10	1,4	0,2	1,1	1,5	1,6
-1/0	14	1,3	0,3	0,8	1,3	2,1
+1/+2	26	1,5	0,4	0,9	1,4	2,6
+3/+4	12	1,5	0,3	0,9	1,6	2,0
+5/+6	12	1,6	0,5	1,0	1,5	2,6
+7/+8/+9	7	1,9	0,7	1,4	1,8	3,4
α_2-globulines (g/l)						
CD -6/-5/-4	4	2,7	1,8	1,3	2,0	5,3
-3/-2	10	1,8	0,4	1,3	1,7	2,6
-1/0	14	1,8	0,6	0,8	1,7	2,8
+1/+2	26	2,1	0,7	1,2	2,0	4,6
+3/+4	12	2,1	0,5	1,6	2,1	3,0
+5/+6	12	2,2	0,8	1,3	2,0	3,5
+7/+8/+9	7	2,5	0,5	2,0	2,3	3,6
β-globulines (g/l)						
CD -6/-5/-4	4	3,0	1,0	1,6	3,4	3,8
-3/-2	10	2,7	0,4	2,2	2,7	3,4
-1/0	14	2,9	0,6	1,8	2,9	4,1
+1/+2	26	3,3	0,8	2,0	3,3	5,3
+3/+4	12	3,4	0,7	2,4	3,4	4,5
+5/+6	12	3,8	0,9	2,6	3,9	5,0
+7/+8/+9	7	3,6	0,8	3,2	3,6	4,0
γ-globulines (g/l)						
CD -6/-5/-4	4	4,7	1,9	2,1	5,2	6,3
-3/-2	10	4,9	1,1	3,3	4,9	6,6
-1/0	14	5,2	1,1	3,2	5,1	7,2
+1/+2	26	5,5	1,2	2,7	5,7	8,9
+3/+4	12	6,0	1,2	3,7	6,0	8,1
+5/+6	12	6,6	2,0	4,7	6,0	11,1
+7/+8/+9	7	6,9	1,1	4,6	5,9	8,0

Appendix 5.7.3.

Het verloop van de eiwitconcentraties (g/l) in de peritoneumvloeistof na scheiding via radiale-immunodiffusie gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
IgA (g/l)						
CD -6/-5/-4	3	0,52	0,25	0,25	0,56	0,75
-3/-2	7	0,75	0,37	0,43	0,70	1,53
-1/0	8	0,80	0,33	0,37	0,77	1,34
+1/+2	22	0,74	0,24	0,27	0,76	1,38
+3/+4	10	0,90	0,33	0,54	0,84	1,50
+5/+6	11	1,04	0,56	0,51	0,83	2,16
+7/+8/+9	7	0,86	0,27	0,49	1,01	1,11
IgG (g/l)						
CD -6/-5/-4	3	3,57	1,36	2,00	4,30	4,40
-3/-2	7	4,16	0,91	3,00	4,00	5,20
-1/0	9	4,84	1,20	2,80	5,10	6,90
+1/+2	22	4,80	1,00	2,30	5,00	6,50
+3/+4	10	5,12	1,12	3,10	5,15	6,80
+5/+6	11	5,72	1,33	4,20	5,30	8,70
+7/+8/+9	7	5,29	0,64	4,00	5,50	5,90
IgM (g/l)						
CD -6/-5/-4	3	0,28	0,12	0,18	0,24	0,42
-3/-2	7	0,34	0,15	0,18	0,38	0,63
-1/0	9	0,29	0,09	0,18	0,30	0,44
+1/+2	22	0,26	0,13	0,07	0,21	0,58
+3/+4	10	0,30	0,10	0,18	0,31	0,53
+5/+6	11	0,35	0,12	0,18	0,34	0,57
+7/+8/+9	7	0,34	0,13	0,19	0,33	0,57
haptoglobine (g/l)						
CD -6/-5/-4	3	0,49	0,33	0,16	0,48	0,82
-3/-2	10	0,61	0,38	0,20	0,60	1,57
-1/0	12	0,32	0,19	0,10	0,31	0,55
+1/+2	26	0,55	0,49	0,10	0,47	2,60
+3/+4	12	0,61	0,52	0,12	0,44	1,69
+5/+6	12	0,50	0,23	0,14	0,48	1,06
+7/+8/+9	7	0,57	0,23	0,20	0,55	0,90

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
zuur-α_1-glycoproteïne (g/l)						
CD -6/-5/-4	3	0,32	0,06	0,27	0,30	0,39
-3/-2	9	0,51	0,13	0,35	0,52	0,72
-1/0	12	0,50	0,32	0,32	0,41	1,50
+1/+2	26	0,46	0,15	0,32	0,40	0,90
+3/+4	12	0,46	0,08	0,27	0,47	0,57
+5/+6	12	0,54	0,17	0,33	0,51	0,86
+7/+8/+9	7	0,50	0,09	0,35	0,54	0,58
α_1-antitrypsine (g/l)						
CD -6/-5/-4	3	1,41	0,47	0,88	1,60	1,75
-3/-2	8	1,48	0,14	1,15	1,53	1,60
-1/0	11	1,40	0,21	1,08	1,38	1,70
+1/+2	24	1,45	0,26	0,80	1,45	2,10
+3/+4	11	1,63	0,25	1,15	1,75	1,90
+5/+6	12	1,66	0,31	1,00	1,70	2,20
+7/+8/+9	7	1,67	0,23	1,60	1,65	2,10
α_2-macroglobuline (g/l)						
CD -6/-5/-4	3	0,57	0,21	0,42	0,49	0,82
-3/-2	9	0,55	0,11	0,40	0,58	0,70
-1/0	12	0,60	0,20	0,14	0,57	0,92
+1/+2	25	0,63	0,11	0,40	0,64	0,90
+3/+4	12	0,71	0,16	0,49	0,69	1,01
+5/+6	12	0,69	0,12	0,56	0,64	0,95
+7/+8/+9	7	0,64	0,05	0,56	0,64	0,70
C₃(g/l)						
CD -6/-5/-4	3	0,20	0,06	0,13	0,23	0,25
-3/-2	9	0,26	0,08	0,18	0,23	0,46
-1/0	14	0,25	0,06	0,18	0,26	0,39
+1/+2	26	0,32	0,11	0,18	0,29	0,68
+3/+4	12	0,29	0,06	0,22	0,28	0,41
+5/+6	12	0,35	0,08	0,25	0,35	0,53
+7/+8/+9	7	0,35	0,05	0,26	0,35	0,40
C₄(g/l)						
CD -6/-5/-4	4	0,09	0,03	0,05	0,11	0,11
-3/-2	9	0,09	0,02	0,06	0,10	0,14
-1/0	14	0,11	0,03	0,06	0,10	0,16
+1/+2	27	0,14	0,05	0,06	0,13	0,34
+3/+4	12	0,11	0,03	0,06	0,11	0,14
+5/+6	12	0,14	0,04	0,08	0,13	0,20
+7/+8/+9	7	0,15	0,06	0,08	0,12	0,24

Appendix 5.8

Het verloop van de haemoglobineconcentratie ($10 \mu\text{mol/l}$), het leukocytenaantal ($10^2/\mu\text{l}$), het % macrofagen en het trombocytenaantal ($10^3/\mu\text{l}$) in de peritoneumvloeistof

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
haemoglobine ($10 \mu\text{mol/l}$)						
CD -6/-5/-4	7	21	19	2	15	54
-3/-2	10	32	25	8	26	84
-1/0	16	20	30	0	9	123
+1/+2	27	14	21	1	7	108
+3/+4	14	9	8	0	7	31
+5/+6	12	7	6	0	7	18
+7/+8/+9	7	5	4	1	3	12
leukocyten ($10^2/\mu\text{l}$)						
CD -6/-5/-4	7	37	18	15	39	62
-3/-2	10	32	10	7	33	44
-1/0	16	34	17	10	33	70
+1/+2	24	27	21	9	19	96
+3/+4	12	30	11	14	32	47
+5/+6	12	25	13	12	24	59
+7/+8/+9	6	15	4	12	13	20
macrofagen (%)						
CD -6/-5/-4	6	94	10	80	100	100
-3/-2	10	86	11	69	85	98
-1/0	11	89	11	64	91	100
+1/+2	20	93	7	75	93	100
+3/+4	10	95	3	89	95	99
+5/+6	11	89	10	70	92	100
+7/+8/+9	6	95	6	87	94	100
thrombocyten ($10^3/\mu\text{l}$)						
CD -6/-5/-4	7	5	4	1	5	13
-3/-2	10	12	18	1	5	60
-1/0	16	10	15	1	5	60
+1/+2	26	4	5	1	3	24
+3/+4	14	5	6	1	3	19
+5/+6	12	9	23	1	2	80
+7/+8/+9	6	3	1	2	3	4

Appendix 6.3

Het verloop van de p/s voor de niet-hormonale eiwitten gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
p/s totaal eiwit						
CD -6/-5/-4	4	0,51	0,09	0,38	0,55	0,57
-3/-2	10	0,54	0,04	0,49	0,54	0,62
-1/0	14	0,53	0,09	0,31	0,53	0,68
+1/+2	28	0,56	0,09	0,30	0,56	0,72
+3/+4	12	0,61	0,07	0,49	0,63	0,73
+5/+6	12	0,65	0,05	0,57	0,63	0,76
+7/+8/+9	7	0,66	0,04	0,62	0,67	0,72
p/s albumine						
CD -6/-5/-4	4	0,55	0,08	0,45	0,55	0,65
-3/-2	10	0,63	0,05	0,56	0,64	0,70
-1/0	14	0,61	0,10	0,36	0,62	0,75
+1/+2	26	0,63	0,11	0,35	0,65	0,78
+3/+4	12	0,71	0,08	0,57	0,73	0,83
+5/+6	12	0,77	0,05	0,69	0,75	0,82
+7/+8/+9	7	0,75	0,06	0,66	0,76	0,82
p/s α_1-globulines						
CD -6/-5/-4	4	0,53	0,08	0,42	0,56	0,60
-3/-2	10	0,53	0,07	0,43	0,53	0,65
-1/0	14	0,50	0,12	0,23	0,51	0,70
+1/+2	26	0,59	0,14	0,31	0,58	1,00
+3/+4	12	0,59	0,13	0,35	0,58	0,80
+5/+6	12	0,63	0,13	0,42	0,62	0,87
+7/+8/+9	7	0,71	0,13	0,57	0,67	0,89
p/s α_2-globulines						
CD -6/-5/-4	4	0,38	0,17	0,24	0,33	0,62
-3/-2	10	0,30	0,09	0,14	0,30	0,45
-1/0	14	0,30	0,11	0,12	0,30	0,52
+1/+2	26	0,34	0,11	0,17	0,32	0,62
+3/+4	12	0,34	0,07	0,25	0,33	0,44
+5/+6	12	0,34	0,11	0,19	0,31	0,54
+7/+8/+9	7	0,38	0,05	0,30	0,38	0,47

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
p/s β-globulines						
CD -6/-5/-4	4	0,49	0,21	0,27	0,47	0,77
-3/-2	10	0,41	0,06	0,34	0,40	0,53
-1/0	14	0,43	0,09	0,20	0,44	0,55
+1/+2	26	0,47	0,10	0,26	0,48	0,69
+3/+4	12	0,51	0,09	0,37	0,48	0,65
+5/+6	12	0,54	0,08	0,39	0,54	0,68
+7/+8/+9	7	0,59	0,05	0,51	0,58	0,66
p/s γ-globulines						
CD -6/-5/-4	4	0,45	0,17	0,24	0,46	0,66
-3/-2	10	0,45	0,07	0,35	0,44	0,54
-1/0	14	0,44	0,09	0,28	0,43	0,63
+1/+2	26	0,48	0,11	0,23	0,48	0,71
+3/+4	12	0,52	0,10	0,37	0,54	0,69
+5/+6	12	0,55	0,11	0,36	0,58	0,79
+7/+8/+9	7	0,55	0,45	0,54	0,59	

Appendix 6.4

Het verloop van de p/s voor de hormonale steroïden gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
p/s 17 β-oestradiol						
CD -6/-5/-4	6	0,5	0,2	0,3	0,5	0,8
-3/-2	11	0,7	0,3	0,4	0,6	1,1
-1/0	15	1,0	0,9	0,3	0,8	3,9
+1/+2	28	6,3	6,8	0,2	2,8	23,2
+3/+4	13	1,8	1,0	0,7	1,6	3,8
+5/+6	13	2,7	2,3	0,2	1,8	7,6
+7/+8/+9	7	1,4	1,0	0,5	1,2	3,4
p/s progesteron						
CD -6/-5/-4	6	2,3	3,8	0,5	0,6	10,1
-3/-2	11	0,9	0,5	0,3	0,8	2,0
-1/0	14	4,3	12,3	0,2	0,9	46,9
+1/+2	28	56,4	88,6	0,5	19,8	351,1
+3/+4	13	6,3	5,3	1,3	4,7	20,7
+5/+6	13	2,8	1,9	1,0	2,2	7,2
+7/+8/+9	7	2,0	1,2	1,0	1,3	4,3

Appendix 6.5

Het verloop van de p/s voor de glycoproteïnen en polypeptiden gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
p/s FSH						
CD -6/-5/-4	5	4,9	4,2	0,5	5,2	9,5
-3/-2	10	4,4	6,6	0,6	2,3	22,6
-1/0	13	3,3	3,1	0,4	2,1	9,0
+1/+2	27	2,1	1,7	0,1	1,6	8,2
+3/+4	13	1,2	0,5	0,6	1,1	2,1
+5/+6	12	1,1	0,8	0,5	0,9	3,6
+7/+8/+9	7	3,4	3,3	1,3	1,8	10,4
p/s LH						
CD -6/-5/-4	5	4,0	3,7	0,7	1,7	8,8
-3/-2	10	1,3	1,0	0,1	0,8	3,0
-1/0	13	1,1	1,0	0,3	0,7	3,4
+1/+2	27	2,0	3,9	0,2	1,1	21,2
+3/+4	13	0,9	0,8	0,1	0,7	3,1
+5/+6	12	0,7	0,5	0,2	0,6	2,2
+7/+8/+9	7	0,9	0,3	0,2	1,0	1,1
p/s PRL						
CD -6/-5/-4	4	1,1	0,8	0,3	0,9	2,1
-3/-2	10	0,8	0,5	0,0	0,7	1,9
-1/0	11	0,8	0,3	0,3	0,7	1,3
+1/+2	24	1,0	0,5	0,3	1,0	2,1
+3/+4	13	1,1	0,5	0,4	1,1	2,2
+5/+6	12	1,0	0,7	0,4	0,8	3,2
+7/+8/+9	7	1,1	0,4	0,7	1,0	1,7

Appendix 7.5

Het verloop van de $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$ -ratio tijdens de onderzochte periode van de menstruele cyclus

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
$\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$-ratio						
CD -6/-5/-4	6	11,6	5,4	3,1	13,0	18,0
-3/-2	9	11,9	7,7	3,9	8,3	28,4
-1/0	17	9,6	3,9	3,6	10,0	17,4
+1/+2	27	9,8	6,1	2,4	8,3	28,5
+3/+4	13	9,4	3,6	3,3	10,6	14,5
+5/+6	11	12,7	5,0	7,1	11,7	24,3
+7/+8/+9	7	16,1	5,8	7,8	16,8	23,6

Appendix 7.6

Het verloop van het aantal macrofagen ($10^2/\mu\text{l}$) in de peritoneumvloeistof gedurende de onderzochte periode van de menstruele cyclus

	n	\bar{x}	SD	minimum	mediaan	maximum
macrofagen $10^2/\mu\text{l}$						
CD -6/-5/-4	6	31	14	12	35	46
-3/-2	10	27	9	7	28	43
-1/0	11	30	16	7	30	70
+1/+2	18	21	15	8	16	77
+3/+4	9	26	11	12	29	46
+5/+6	11	23	14	10	20	59
+7/+8/+9	6	14	3	11	13	19

Appendix statistische methoden

M H Doesburg en W A J G Lemmens

(Mathematisch Statistische Adviesafdeling Katholieke Universiteit Nijmegen)

Beschrijving van de verdeling van de serumconcentratie x op zekere cyclusdag door het geven van schattingen van P_5 , P_{50} en P_{95} na een normaliteitstransformatie De keuze uit x of \sqrt{x}

Het is bekend dat voor vele serumconstituenten de verdeling van de gemeten concentratie, zelfs over een naar geslacht en leeftijd gehomogeniseerde controle populatie (normal population, control group, reference group), afwijkt van de normale verdeling (WERNER e m , 1970, HILL en DIXON, 1982) Dat dit ook geldt voor de gonadotrofines en de ovariële steroïdhormonen, is beschreven door Kletzky e m (1975) en bevestigd aan de hand van een longitudinaal onderzoek, bij 20 vrouwen met een normale menstruele cyclus, in 1979 uitgevoerd door Rolland e m (1980) Een gevolg van deze afwijking van de normaliteit is dat de verdeling van de serumconcentratie over een homogene populatie niet meer zoals in het geval van de normale verdeling, beschreven kan worden enkel door middel van het populatiegemiddelde en de standaarddeviatie In deze situatie zal ook het steekproefgemiddelde en de standdeviatie in de steekproef geen adequate beschrijving geven van de verkregen bepalinguitkomsten Een beter alternatief wordt dan geboden door het opgeven van schattingen voor de (cumulatieve) percentielen P_5 , P_{50} en P_{95} respectievelijk het vijf procentpunt, het vijftig procentpunt (de mediaan) en het vijfennegentig procentpunt van de verdeling van de serumconcentratie over de beschouwde populatie (WERNER e m , 1970) Schattingen voor deze percentielen hetzij in de vorm van puntschattingen (WERNER e m , 1970), hetzij als betrouwbaarheidsintervallen (ROLLAND e m , 1980) worden in de praktijk regelmatig berekend door te veronderstellen dat de populatieverdeling goed kan worden benaderd door een lognormale verdeling (WERNER e m , 1970, KLETZKY e m , 1975, ROLLAND e m , 1980) of een wortelnormale verdeling (ROLLAND e m , 1980) *) Achtergrond voor deze veronderstelling vormt het feit dat de verdeling van de serumconcentratie veelal een rechterstaart heeft die dikker en korter is dan die van de normale verdeling (HILL en DIXON, 1982), de praktijkverdeling blijkt dan een positieve scheefheid te hebben

Uitgaande van zekere theoretische overwegingen (VAN ZWET, 1964), kunnen wij aannemelijk maken dat de verdeling van de logaritme of de wortel uit de serumconcentratie (of een andere concave transformatie ervan) een kleinere scheefheid zal hebben dan de verdeling van de variabele zelf Omdat een geringere scheefheid als regel een betere aansluiting aan de normale verdeling met zich meebrengt, wordt bij de statistische analyse van bepalingen van serumconcentraties uitgegaan van een lognormale of wortelnormale verdeling

*) voetnoot zij x een zekere serumconcentratie,
de verdeling van x heet lognormaal als $\log(x)$ normaal verdeeld is,
de verdeling van x heet wortelnormaal als \sqrt{x} normaal verdeeld is

Het maken van deze veronderstelling aangaande het normaal verdeeld zijn van de getransformeerde serumconcentratie stelt ons in staat, juist ook voor die dagen waarop relatief weinig bepalingen voorhanden zijn, efficiënte schattingen te berekenen van de percentielen P_5 , P_{50} en P_{95} . Met behulp van deze schattingen kan dan het verloop van de serumwaarde in de cyclus geïllustreerd worden.

De beoordeling van de aanpassing van data aan een normale verdeling is gedaan door middel van de toets van Shapiro-Wilk (VAN FRANKENHUYSEN, 1968).

Resultaten

De toets van Shapiro-Wilk voor normaliteit is uitgevoerd bij elk van die cyclusedagen waarop het aantal onderzochten groter of gelijk aan 10 is. De uitkomsten van de Fisher-combinatie (over de cyclusedagen) van de overschrijdingskansen van de Shapiro-Wilk toetsen zijn in de vorm van p-waarden gepresenteerd in tabel 1 voor de serumconstituenten FSH, LH, prolactine, progesteron en oestradiol.

In tabel 1 lezen we af dat inderdaad de verdeling van de serumconcentratie zelf niet goed is te beschrijven met behulp van een normale verdeling. Voor FSH en LH lijkt een wortelnormale verdeling beter te passen bij de data dan een lognormale verdeling, terwijl voor progesteron de lognormale verdeling het best past. Voor prolactine en oestradiol geven deze beide verdelingen een goede aanpassing aan de data.

Opmerking. Voornoemde bevindingen zijn in hoge mate overeenkomend met de resultaten van een longitudinaal onderzoek welke beschreven staan in "Cyclusanalyse bij normaal ovulatoire vrouwen, rapport MSA 79 025" (ROLLAND e m, 1980). In dit longitudinale onderzoek werd ook de verdeling van de progesteronconcentratie beschreven door een wortelnormale verdeling.

Tabel 1

Beoordeling van de aanpassing van een normale verdeling bij de aangegeven transformatie van de serumconcentratie.

Fisher combinatie (over de cyclusedagen) van overschrijdingskansen van de toets van Shapiro-Wilk voor normaliteit

Transformatie	x		log x		\sqrt{x}	
resultaat						
Fisher-toets	x^2	P_c	x^2	P_c	x^2	P_c
FSH	33.88	0.006	29.87	0.019	16.53	0.417
LH	39.12	0.001	25.34	0.064	20.15	0.214
prolactine	39.93	0.001	10.58	0.835	14.92	0.530
progesteron	46.94	<0.001	17.54	0.352	28.51	0.027
oestradiol	27.34	0.038	21.79	0.150	17.89	0.330

Te volgen werkwijze

schattingen van P_5 , P_{50} en P_{95} ter beschrijving van het cyclusverloop voor de serumconcentraties van LH, FSH, prolactine en oestradiol geven we op basis van de veronderstelling dat de data bij gegeven cyclusdag afkomstig zijn uit een wortelnormale verdeling

Voor progesteron worden de schattingen gegeven op basis van een lognormale verdeling

Schattingen van P_5 , P_{50} en P_{95} separaat voor elke cyclusdag, uitgaande van

a een wortelnormale verdeling van de serumconcentratie

Als de wortel uit de serumconcentratie normaal verdeeld is met gemiddelde en standaarddeviatie σ , dan berekenen we de schattingen voor P_5 , P_{50} en P_{95} als volgt

$$\begin{aligned}\hat{P}_5 &= (\hat{\mu} - 1.645\hat{\sigma})^2 \\ \hat{P}_{50} &= (\hat{\mu})^2 \\ \hat{P}_{95} &= (\hat{\mu} + 1.645\hat{\sigma})^2\end{aligned}$$

waarin μ en σ het steekproefgemiddelde en de standaarddeviatie zijn van de wortel van de serumconcentratie

b een lognormale verdeling van de serumconcentratie als de natuurlijke logaritme van de serumconcentratie normaal verdeeld is met gemiddelde en standaarddeviatie σ , dan berekenen we de schattingen van P_5 , P_{50} en P_{95} als volgt

$$\begin{aligned}\hat{P}_5 &= \exp(\hat{\mu} - 1.645\hat{\sigma}) \\ \hat{P}_{50} &= \exp(\hat{\mu}) \\ \hat{P}_{95} &= \exp(\hat{\mu} + 1.645\hat{\sigma})\end{aligned}$$

waarin nu $\hat{\mu}$ en $\hat{\sigma}$ het steekproefgemiddelde en de standaarddeviatie zijn van de logaritme van de serumconcentratie

Curriculum vitae

20 december 1952	Geboren te Maastricht
mei 1970	Eindexamen HBS-B aan het Henric van Veldeke College te Maastricht
mei 1978	Artsenexamen aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen
juni 1978 - juni 1980	Opleiding tot vrouwenarts 15 juni 1978 - 31 januari 1980 in de St. Elisabethkliniek (Dr. R.J.J. Omers) te Heerlen. 1 februari 1980 - 15 juni 1983 in de afdeling Obstetrie en Gynecologie van het De Weverziekenhuis (Dr. L.A. Schellekens, Dr. J.M.H. Ubachs, Dr. J.E.G.M. Stoot en Drs. J.A. Zandvoort) te Heerlen.
Sinds 1 juli 1983	Werkzaam als Chef de Clinique in de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het De Weverziekenhuis te Heerlen.
Sinds 1 oktober 1983	Tevens als wetenschappelijk medewerker verbonden aan de Capaciteitsgroep Obstetrie en Gynaecologie van de Rijks Universiteit Limburg (hoofd: Prof. Dr. J. de Haan) te Maastricht.

STELLINGEN

BEHORENDE BIJ HET PROEFSCHRIFT

”Peritoneumvloeistof”

Biochemische veranderingen tijdens de menstruele cyclus

P.X.J.M. BOUCKAERT

Stelling I

De concentraties van FSH en LH in peritoneumvloeistof worden niet bepaald door een exudatief proces

dit proefschrift

Stelling II

De concentratie van een eiwit in peritoneumvloeistof is omgekeerd evenredig met zijn molecuulgewicht

dit proefschrift

Stelling III

De cyclische veranderingen van de prostaglandineconcentraties in het ovariumweefsel worden niet weerspiegeld in de peritoneumvloeistof

dit proefschrift

Stelling IV

Daar de macrofaag het belangrijkste cellulaire bestanddeel van peritoneumvloeistof is, behoeft het onderzoek naar het belang van dit celtype voor de fertiliteit meer aandacht

dit proefschrift

Stelling V

De vertraging van het ovumtransport door de tuba gedurende de eerste dagen na de ovulatie wordt mogelijk veroorzaakt door de hoge steroidconcentraties in de peritoneumvloeistof

- dit proefschrift
- academisch proefschrift
C M G Thomas

Stelling VI

De fibrinolytische activiteit in peritoneumvloeistof neemt postovulatoir significant toe

Bouckaert, P X J M , J W J van Wersch,
L A Schellekens, J L H Evers en R Rolland
(1984) Haemostatic and fibrinolytic
properties of peritoneal fluid in the menstrual
cycle Br J Obstet Gynaecol 91, 256-259

Stelling VII

Met het voorkomen van meerlingzwangerschappen na LHRH ovulatie-inductie dient rekening gehouden te worden

Heineman, M J , Bouckaert, P X J M , L A
Schellekens (1984) A quadruplet pregnancy
following ovulation induction with pulsatile
lutinizing hormone-releasing hormone
Fertil Steril , accepted for publication

Stelling VIII

De mogelijkheden tot het onderzoeken van de tubafunctie in het kader van een fertiliteitsonderzoek schieten ernstig te kort

Stelling IX

Na tubachirurgie delen bevruchte eicellen sneller

Evers, J L H , Land, J A , Pijnenborg, R ,
Boeckx, W D en Brosens, I A (1983) The
impact of tubal surgery on early embryonic
development in the rabbit oviduct XIth
World Congress on Fertility and Sterility,
Dublin, Ireland

Stelling X

De stelling "Mestreech is niet breed maar laan", berust niet op geografische waarneming

